Brevetto europeo No. 2841437
Domanda di brevetto europeo No. 13721857.4
Data di deposito: 24 aprile 2013
Classificazione Internazionale: C07D519/00, A61K31/433, C07D513/04, A61K31/5025, C07D487/04, A61K31/4355, A61P7/02
Priorità: Statunitense No. 201261638577P del 26 aprile 2012
Statunitense No. 201361787680P del 15 marzo 2013

Titolo: DERIVATI IMIDAZOTIADIAZOLICI E IMIDAZOPIRAZINICI COME INIBITORI DEL RECETTORE ATTIVATO DA PROTEASI 4 (PAR4) PER IL TRATTAMENTO DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA

Richiedenti: Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543
U.S.A.
Université de Montréal
2900 Boulevard Edouard-Montpetit
Montreal, QC H3T 1J4
Canada

Inventori: 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.
MILLER, Michael, M.

****

Descrizione

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce nuovi inibitori imidazotiadiazolici e imidazopiridazinici dell'aggregazione piastrinica che sono utili nella prevenzione o nel trattamento dei disturbi tromboembolici. Questa invenzione riguarda anche composizioni contenenti questi composti e tali composizioni per l'uso nella prevenzione o nel trattamento dei disturbi tromboembolici.

SFONDO DELL'INVENZIONE

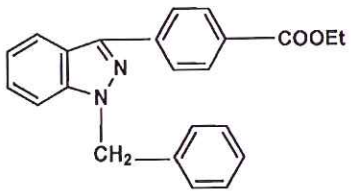
Le malattie tromboemboliche rimangono la principale causa di morte nei paesi sviluppati nonostante la disponibilità di anticoagulanti, come warfarina (COUMADIN®), eparina, eparine di basso peso molecolare (LMWH), pentasaccaridi sintetici e agenti antipiastrinici, come aspirina e clopidogrel (PLAVIX®).

Le attuali terapie anti-piastriniche hanno dei limiti, tra cui un rischio aumentato di emorragia e un'efficacia parziale (riduzione relativa del rischio cardiovascolare nell'intervallo da 20 a 30%). Pertanto, un obiettivo importante rimane quello di scoprire e sviluppare antitrombotici orali e parenterali sicuri ed efficaci per la prevenzione e il trattamento di un'ampia gamma di disturbi tromboembolici.

L'alfa-trombina è il più potente attivatore noto dell'aggregazione piastrinica e della degranulazione. L'attivazione delle piastrine è casualmente coinvolta nelle occlusioni vascolari aterotrombotiche. La trombina attiva le piastrine tagliando recettori accoppiati a proteina G denominati recettori attivati da proteasi (PAR). Il ligando dei PAR è un ligando criptico presente nel dominio extracellulare N-terminale degli stessi recettori che viene smascherato dal taglio proteolitico per poi legarsi intramolecolarmente al recettore per indurre la segnalazione (meccanismo del ligando

legato; Coughlin S. R., Nature, 407:258-264 (2000)). I peptidi sintetici che mimano la sequenza dell'N-terminale neo-formato dopo l'attivazione proteolitica possono indurre una segnalazione indipendente dal taglio del recettore. Le piastrine svolgono un ruolo chiave negli eventi aterotrombotici. Le piastrine umane esprimono almeno due recettori per la trombina, comunemente identificati come PAR1 e PAR4. Gli inibitori di PAR1 sono stati studiati a fondo, e diversi composti, tra cui il vorapaxar e l'atopaxar, sono avanzati all'ultimo stadio delle prove cliniche. Recentemente, nella prova di fase III TRACER su pazienti con ACS, il vorapaxar non riduceva significativamente gli eventi cardiovascolari, ma aumentava significativamente il rischio di importanti eventi emorragici (Tricoci P. et al., N. Eng. J. Med., 366(1):20-33 (2012). Rimane dunque la necessità di scoprire nuovi agenti antipiastrinici con un'efficacia aumentata ed effetti collaterali ridotti di emorragia.

Esistono diverse relazioni iniziali di studi preclinici sugli inibitori di 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) divulga nel riassunto che il composto



58

"si è rivelato un inibitore selettivo e potente dell'attivazione piastrinica dipendente dal recettore attivato da proteasi di tipo 4 (PAR4)".

Il composto 58 è anche identificato come YD-3 in Wu C-C. et al., "Selective Inhibition of Protease-activated Receptor 4-dependent Platelet Activation by YD-3", Thromb. Haemost., 87:1026-1033 (2002). Vedere anche Chen H. S. et al., "Synthesis and platelet activity", J. Bioorg. Med. Chem., 16:1262-1278 (2008).

E1166785 A1 ed EP0667345 divulgano vari derivati pirazolici che sono utili come inibitori dell'aggregazione piastrinica. EP0005783 divulga composti immidotiadiazolici per l'uso come antitrombotici. WO 2011/074658 divulga nuovi agenti antipiastrinici. EP0185345 divulga imidazo-derivati per l'uso come antitrombotici.

RIEPILOGO DELL'INVENZIONE

È stato scoperto che i composti imidazotiadiazolici e imidazopiridazinici secondo la presente invenzione sono antagonisti di PAR4 che inibiscono l'aggregazione piastrinica nei saggi di aggregazione piastrinica indotta da gamma-trombina. Inoltre, è stato dimostrato che uno o più composti della presente invenzione inibiscono l'aggregazione piastrinica in un saggio di aggregazione piastrinica indotta da alfa-trombina, e inibiscono la formazione dei trombi in un modello di trombosi arteriosa in scimmie cynomolgus.

Di conseguenza, la presente invenzione fornisce nuovi analoghi imidazotiadiazolici e analoghi imidazopiridazinici che sono antagonisti di PAR4 e che sono utili come inibitori selettivi dell'aggregazione piastrinica, tra cui loro stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati.

La presente invenzione fornisce anche processi e intermedi per produrre i composti della presente invenzione o loro stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati.

La presente invenzione fornisce anche composizioni farmaceutiche che comprendono un trasportatore farmaceuticamente accettabile e almeno uno dei composti della presente invenzione o dei loro stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati.

La presente invenzione fornisce anche almeno uno dei composti della presente invenzione, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso nel trattamento o nella profilassi di disturbi tromboembolici.

La presente invenzione fornisce anche i composti della presente invenzione, o loro stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati.

La presente invenzione fornisce anche l'uso dei composti della presente invenzione, o di loro stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, nella produzione di un medicamento per il trattamento o la profilassi di un disturbo tromboembolico.

Altre caratteristiche e vantaggi dell'invenzione risulteranno evidenti dalla seguente descrizione dettagliata e dalle rivendicazioni.

BREVE DESCRIZIONE DELLE FIGURE

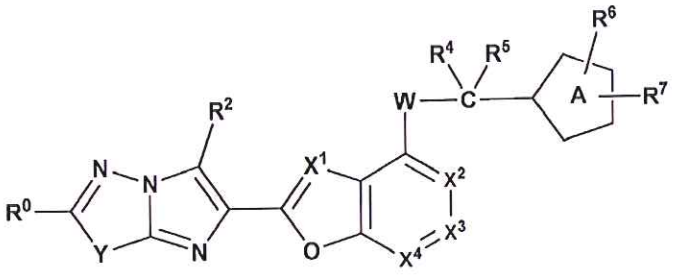
La FIG. 1A è un grafico che mostra l'efficacia dell'Esempio 3 nell'inibire l'aggregazione di piastrine umane lavate e stimolate con alfa-trombina 1,5 nM;

La FIG. 1B è un grafico che mostra la IC_{50} dell'Esempio 3 nell'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'alfa-trombina; e

La FIG. 1C è un grafico che mostra l'efficacia antitrombotica dell'Esempio 3 nel modello di trombosi dell'arteria carotide indotta da danno elettrolitico nella scimmia cynomolgus.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti imidazotiadiazolici o imidazopiridazinici di Formula I, o loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, aventi la struttura:



I

in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alchenile C_2-C_3,
alchinile C_2-C_3,
cicloalchile C_3-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alcossi C_1-C_2-alchile C_1-C_2,
tetraidrofuran-2-ile;
alchile C_1-C_4-tio,
alchile C_1-C_4-NH-,
(alchile C_1-C_4)$_2$N-,
alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,
alo-cicloalchile C_3-C_4,
alo-alcossi C_1-C_2, e
alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alo-alchile C_1-C_2,
alo-alcossi C_1-C_2,
CN, e
OH;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4, e

ciano;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, benzilossi sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano, e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

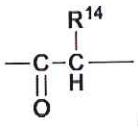
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchilene C_1-C_4-ossi-alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-tio-alchilene C_1-C_4,

-S-alchilene C_1-C_4,

-O-alchilene C_1-C_4,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, ciano-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, $SO_2R^5(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

alchinile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-amminofenile,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), (un eteroarile di 5 - 10 componenti-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, alcossi C_1-C_4 e alo-alcossi C_1-C_4;

o R^6 ed R^7 possono essere presi insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello arilico C_6-C_{10};

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, alcossi C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3, 4 o 5; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui W è O.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alcossi C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl, e

alchile C_1-C_4-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

CF_3,

CF_3O,

CHF_2, e

OH;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4, e

ciano;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_4 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,

alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchilene C_1-C_4-ossi-alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-tio-alchilene C_1-C_4,

-S-alchilene C_1-C_4, e

-O-alchilene C_1-C_4, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$,

$O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

alchinile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,
di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,
alchile C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4,
di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
di-alchile C_1-C_4-amminofenile,
idrossi-alchile C_1-C_4,
ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonile,
alchile C_1-C_4-carbonile,
fenilcarbonile;
alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 6 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_3, idrossi-alchile C_1-C_3, alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 3 alogeni, e alo-alcossi C_1-C_2;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_3, alo, alcossi C_1-C_2, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 3 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1 è selezionato da 0, 1, 2, 3, 4 o 5; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

Y è S o CH=CH-;

X^1 è CH o N;

X^2, X^3 e X^4 sono, ciascuno indipendentemente, CR^3;

R^0 è R^1;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

alchile C_1-C_2,

alchile C_1-C_2-tio,

alcossi C_1-C_2, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^2 è H;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da:

H

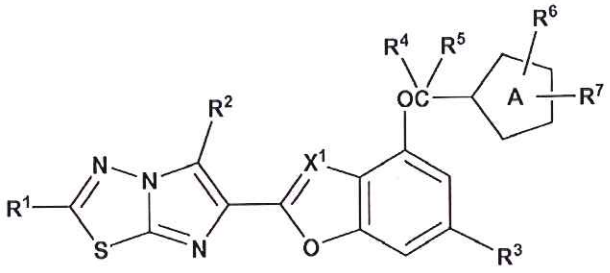
alcossi C_1-C_2, e

alo; e

ciascuno di R^4 ed R^5 è H.

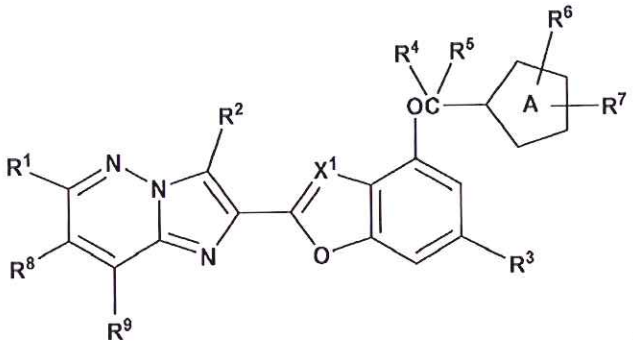
In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti delle Formule IA e IB:

IA



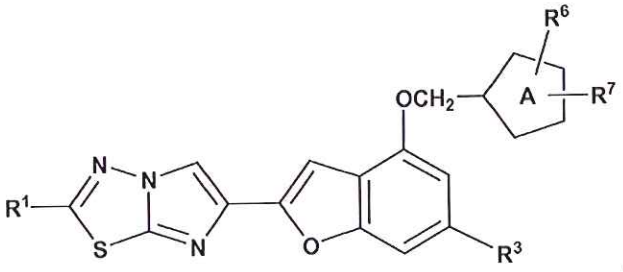
e

IB

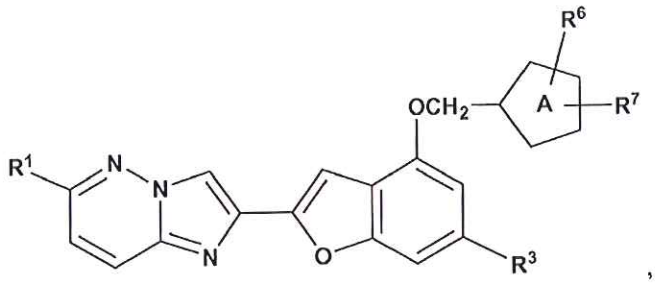


In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti delle Formule IC, ID, IE e IF:

IC

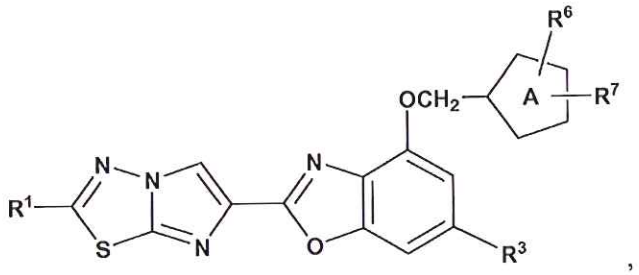


ID



,

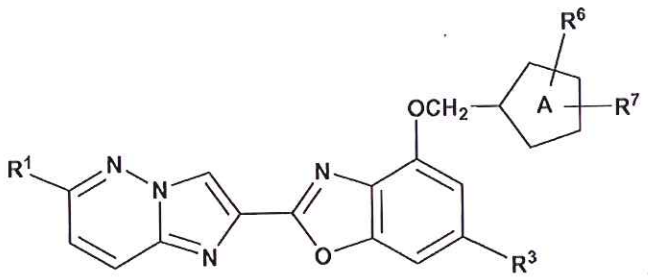
IE



,

e

IF



.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti di Formula IA.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti di Formula IB.

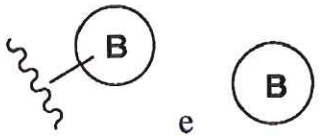
In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti di Formula IC.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti di Formula ID.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti di Formula IE.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono composti di Formula IF.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui R^6 è



e

è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

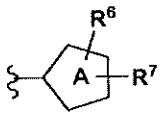
un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

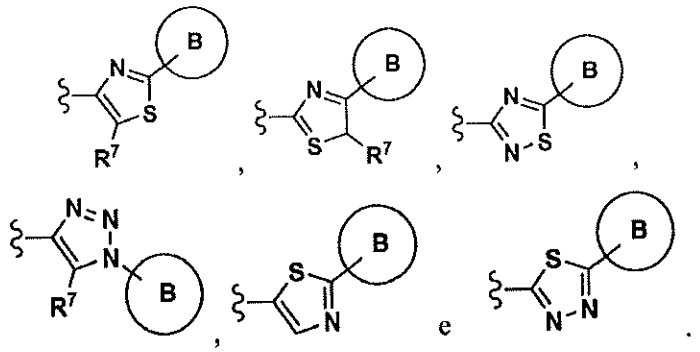
un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino e cicloalchile C_3-C_6.

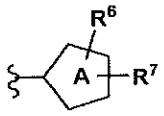
In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui



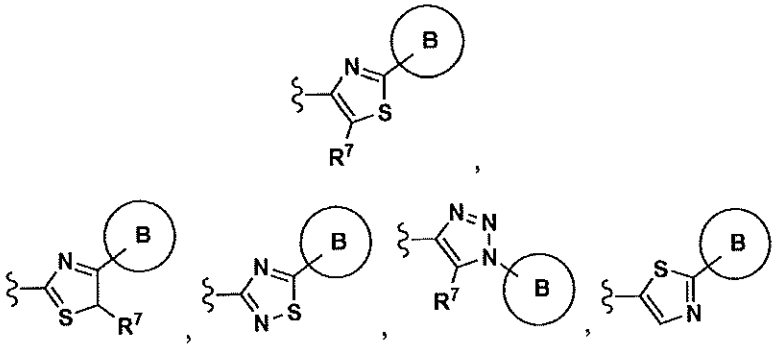
è selezionato dal gruppo costituito da



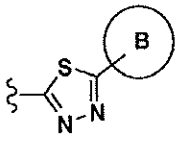
In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:



è selezionato dal gruppo costituito da



e



;

e

è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

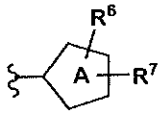
un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, $-(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $-(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-

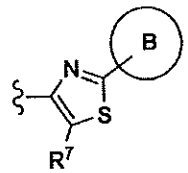
ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4.

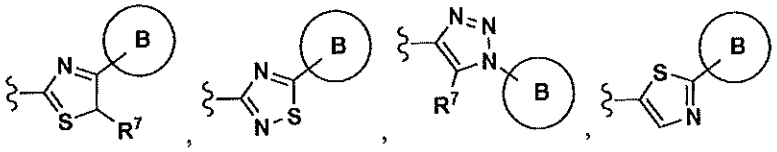
In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:



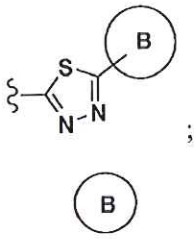
è selezionato dal gruppo costituito da



,



e



;

è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, $-(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $-(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$,

SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4 e idrossi-alchile C_1-C_4.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alcossi C_1-C_2-alchile C_1-C_2,

tetraidrofuran-2-ile;

alchile C_1-C_4-tio,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,

alo-cicloalchile C_3-C_4,

alo-alcossi C_1-C_2, e

alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_2,

alo-alcossi C_1-C_2, e

OH;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4, e

alcossi C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, benzilossi sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

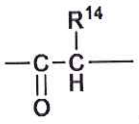
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchilene C_1-C_4-ossi-alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-tio-alchilene C_1-C_4,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

alchinile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,
ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonile,
alchile C_1-C_4-carbonile,
fenilcarbonile;
alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), (un eteroarile di 5 - 10 componenti-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^1 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, alcossi C_1-C_4 e alo-alcossi C_1-C_4;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, alcossi C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3, 4 o 5; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,

alo-cicloalchile C_3-C_4,

alo-alcossi C_1-C_2, e

alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_2, e

alo-alcossi C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo, e

alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

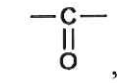
R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

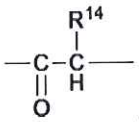
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,


,


,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, $-(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -

$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, e alcossi C_1-C_4;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3 o 4; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl, e

alo-cicloalchile C_3-C_4;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo, e

alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH,

idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

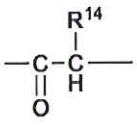
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$,

$NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile, e

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito

da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^1 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo, e

alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

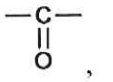
R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

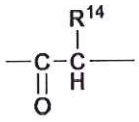
un legame singolo,

-O-,

-S-,



,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$,

$NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, $O(C{=}O)OR^{14}$, $O(C{=}O)R^{14}$, $(C{=}O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C{=}O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C{=}O)R^{14}$, $O(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, $O(C{=}O)OR^{14}$, $O(C{=}O)R^{14}$, $(C{=}O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile, e

fenilcarbonile;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^1 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo, e

alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

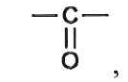
è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

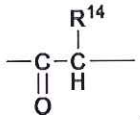
R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OH, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,


,


,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile

C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,
di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
idrossi-alchile C_1-C_4,
ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4, e
alcossi C_1-C_4-carbonile;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H, e

alo;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

A

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4, e

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_6;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è H;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH;

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

,

e

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH;

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$,

$NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, $-(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $-(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4, e

ciano-alchile C_1-C_4;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_6;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è H;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH;

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

,

e

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH;

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -

$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, e

ciano-alchile C_1-C_4;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_6;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni; e

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 o 2.

In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

Y è S o -CH=CH-;

R^1 è selezionato dal gruppo costituito da:

CH_3,

SCH_3,

OCH_3,

$CH(CH_3)F$,

$C(CH_3)F_2$, e

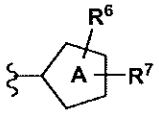
CF_3;

X^1 è CH o N;

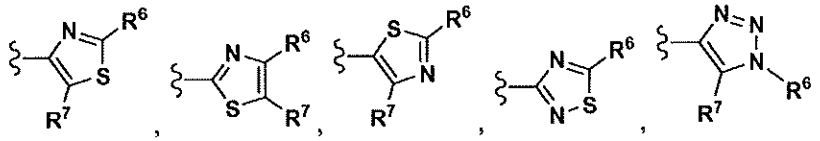
ciascuno di X^2 e X^4 è CH; e

X^3 è CR^3 dove R^3 è OCH_3, F o Cl;

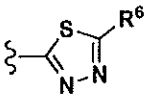
l'anello eteroarilico di 5 componenti



è selezionato dal gruppo costituito da



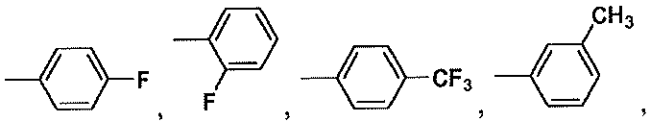
e

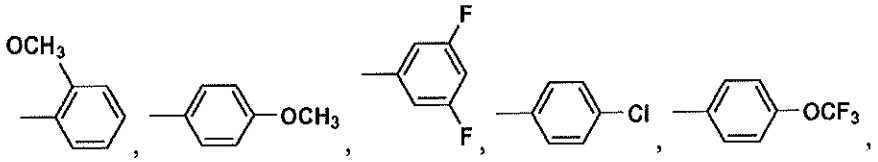


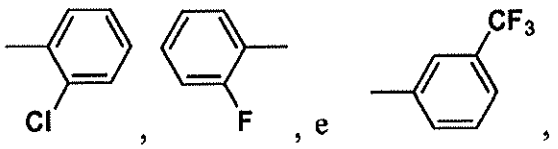
;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da:

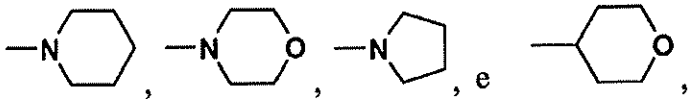
a) fenile o fenile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da



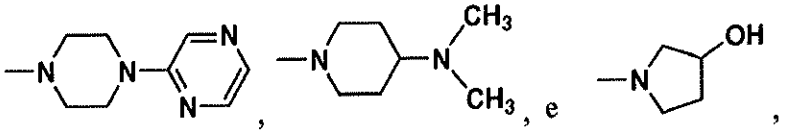




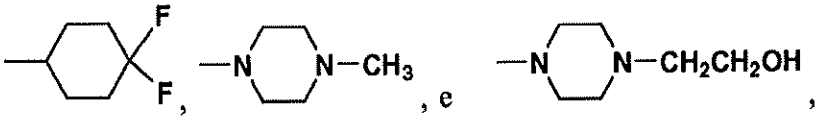
b) eterociclile che è selezionato dal gruppo costituito da



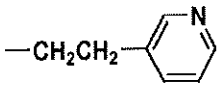
c) eterociclile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da



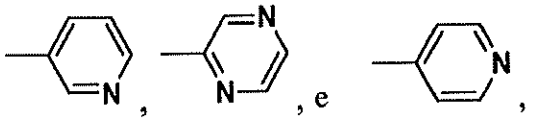
d) cicloalchile che è selezionato dal gruppo costituito da



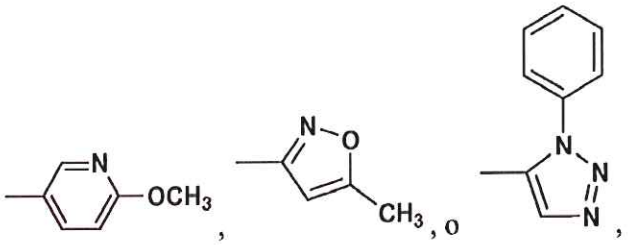
e) eteroaril-alchile C_1-C_3 che è



f) eteroarile che è selezionato dal gruppo costituito da



g) eteroarile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da



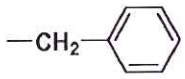
h) aloalchile che è $-CF_3$,

i) alo che è Br,

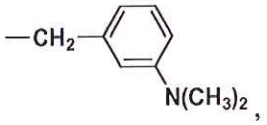
j) alcossialcossialchile che è $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$,

k) alchile che è selezionato da $-CH_2CH_3$ o CH_3,

l) aril-alchile C_1-C_3 che è selezionato da

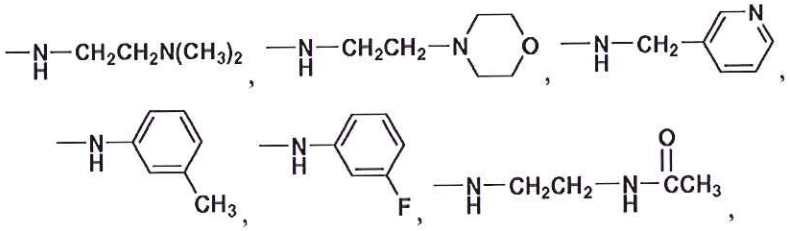


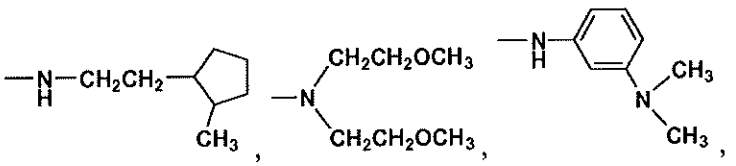
o



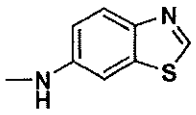
m) H,

n) $-NR^{11}R^{12}$ che è selezionato dal gruppo costituito da





e

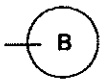


;

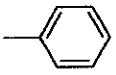
e

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_4.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

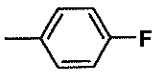


è selezionato dal gruppo costituito da

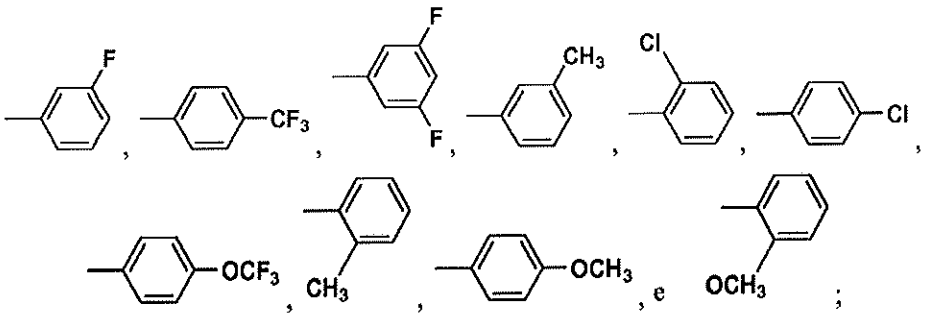


;

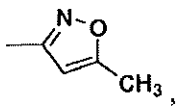
fenile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da

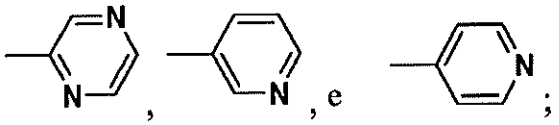


,

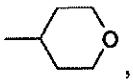


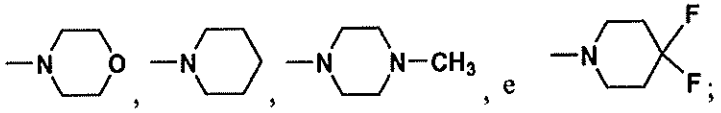
eteroarile che è selezionato dal gruppo costituito da



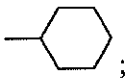


eterociclile che è selezionato dal gruppo costituito da





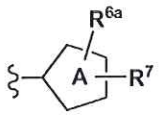
e cicloalchile che è



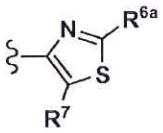
e

R^7 è selezionato da H o alchile C_1-C_4.

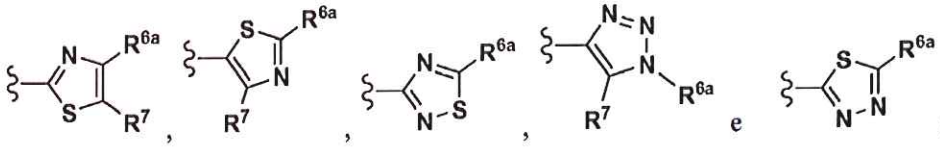
In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:



è selezionato dal gruppo costituito da



,



e ;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, CF_3, OCF_3, $OCHF_2$, cicloalchile C_3-C_6-ossi, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $C(=O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, fenilossi, feniltio, fenil-alcossi C_1-C_4, eteroaril-alcossi C_1-C_4 e fenil-alchile C_1-C_4; e

R^7 è H o CH_3.

In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

Y è S;

X^1 è CH;

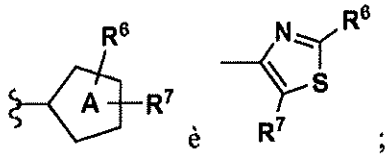
R^2 è H;

ciascuno di R^4 ed R^5 è H;

R^1 è OCH_3 o $-CH(CH_3)F$;

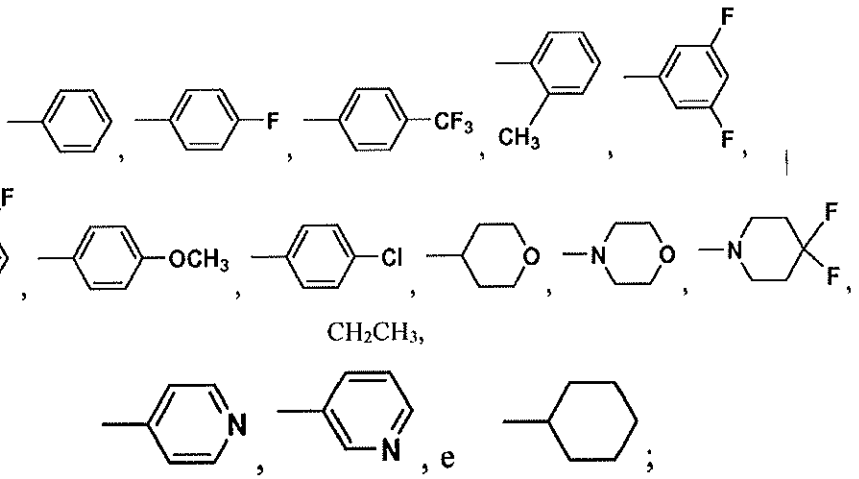
R^3 è OCH_3 o F;

ciascuno di R^4 ed R^5 è H;



è ;

R^6 è



e

R^7 è H o CH_3.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

Y è CH=CH;

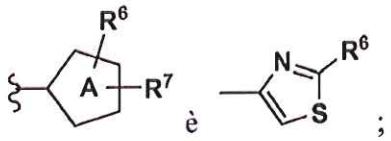
X^1 è CH;

R^2 è H;

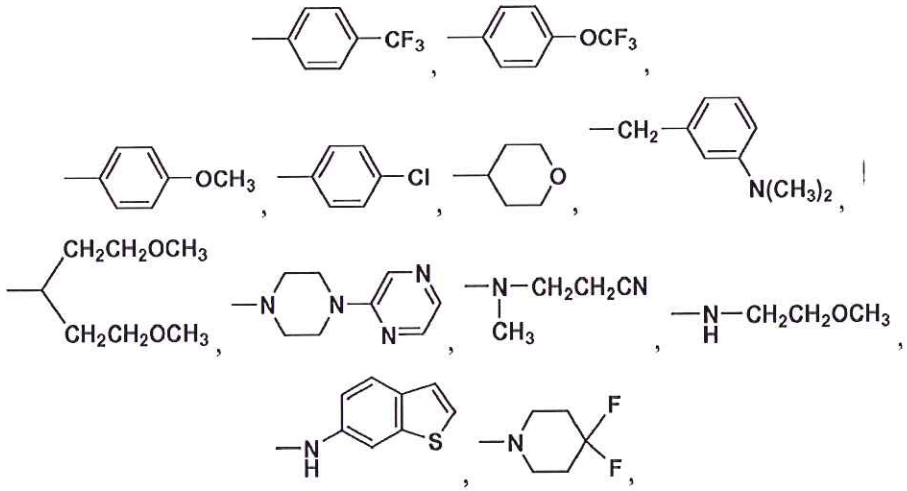
ciascuno di R^4 ed R^5 è H;

R^1 è CH_3;

R^3 è OCH_3 o F;



R^6 è selezionato dal gruppo costituito da



e $-CH_2CH_3$; e

R^7 è H.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

R^0 è alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl, o alo;

R^2 è H;

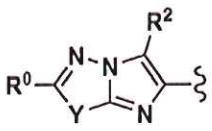
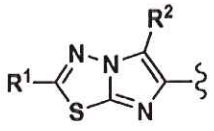
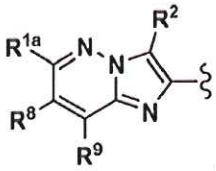
R^3 è alcossi C_1-C_4 o alo;

R^4 è H; e

R^5 è H.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

X^1 è CH;

dove R^1 è indipendentemente selezionato da alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl, o alcossi C_1-C_3;

ciascuno di R^8 ed R^9 è H; e

R^2 è H.

In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

X^1 è CH o N;

R^3 è OCH_3 o fluoro; e

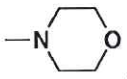
R^6 è

alchile C_1-C_3,

alo-alchile C_1-C_2,

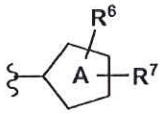
fenile,

fenile sostituito con 0 - 3 sostituenti selezionati da 1 o 2 gruppi alo, alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, alchile C_1-C_3 e alcossi C_1-C_3, o



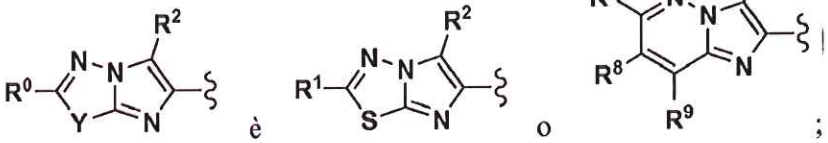
.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui



è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene uno o due atomi di N e un atomo di S o tre atomi di N.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:



;

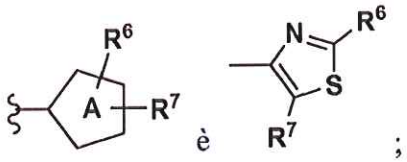
X^1 è CH;

R^1 è OCH_3, CH_3, C_2H_5 o i-C_3H_7;

R^{1a} è CH_3;

R^2 è H;

R^3 è $OCHF_2$, OCH_3 o F;

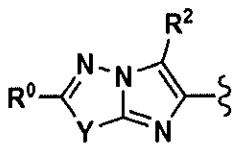
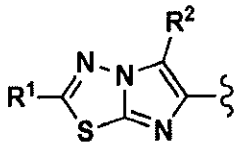


;

e

ciascuno di R^8 ed R^9 è H.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:


è

,

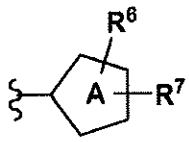
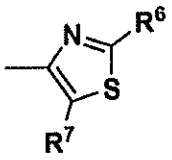
dove

R^1 è OCH_3, $-CHFCH_3$ o $-CF_2CH_3$;

R^2 è H;

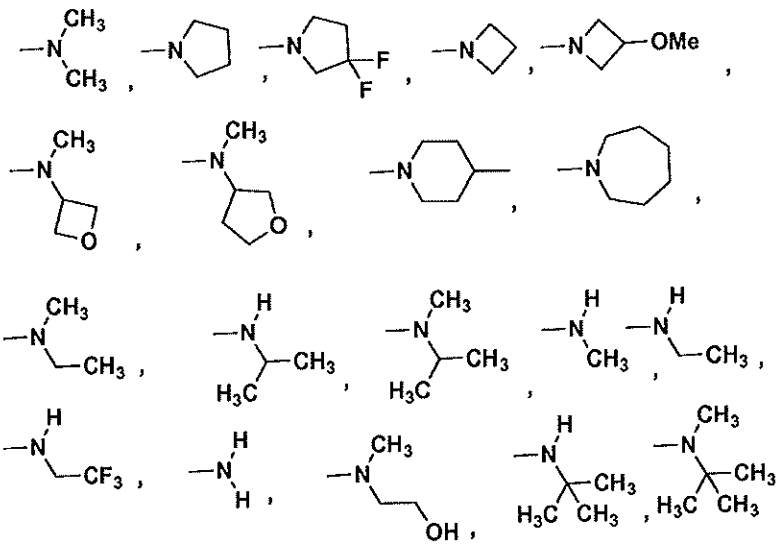
X^1 è CH;

R^3 è OCH_3 o fluoro;

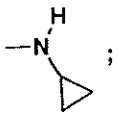

è

;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da:

a) fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, OH, ciano, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-SO_2CH_3$ e $(C=O)NR^{11}R^{12}$, in cui $NR^{11}R^{12}$ è selezionato da:



o



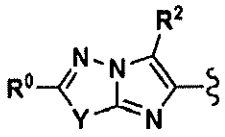
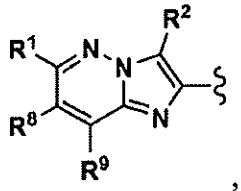
b) piridinile o pirimidinile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, cloro, $-CH_3$ e $-OCH_3$;

c) tetraidropiranile, tetraidrotiopiranile, piperidinile, morfolinile, tiomorfolinile o piperazina sostituito/a con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, OH, $-CH_3$ ed $-NH_2$; e

d) cicloesile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, OH ed NH_2; e

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H e $-CH_3$.

In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:


è

,

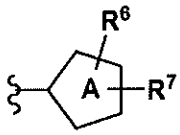
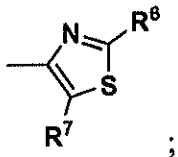
dove

R^1 è CH_3;

X^1 è CH;

R^2 è H;

R^3 è OCH_3;


è

;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da:

a) fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da cloro, $-CF_3$, ciano, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-SO_2CH_3$ e $(C=O)N(CH_3)_2$;

b) piridinile o pirimidinile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, cloro, $-CH_3$ e $-OCH_3$; e

c) piperidinile, morfolinile o tiomorfolinile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, OH, $-CH_3$ ed $-NH_2$;

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H e $-CH_3$; e

ciascuno di R^8 ed R^9 è H.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

- H,
- alo,
- alchile C_1-C_4,
- alchenile C_2-C_3,
- alchinile C_2-C_3,
- cicloalchile C_3-C_4,
- alcossi C_1-C_4,
- alcossi C_1-C_2-alchile C_1-C_2,
- tetraidrofuran-2-ile;
- alchile C_1-C_4-tio,
- alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,
- alo-cicloalchile C_3-C_4,
- alo-alcossi C_1-C_2, e
- alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

- H,
- alo,
- alchile C_1-C_4,
- alcossi C_1-C_4,
- alo-alchile C_1-C_2, e
- alo-alcossi C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_3, e

alcossi C_1-C_2;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, benzilossi sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano, e $-(CH_2)_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

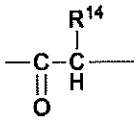
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchilene C_1-C_4-ossi-alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-tio-alchilene C_1-C_4,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$,

$NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, -cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, $-SO_2R^{14}$, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,
alchenile C_2-C_4,
alchinile C_2-C_4,
-$(CR^{14}R^{14})_n^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,
-$(CHR^{13})_n^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,
-$(CHR^{13})_n^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,
-$(CHR^{13})_n^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,
di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,
di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
idrossi-alchile C_1-C_4,
ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonile,
alchile C_1-C_4-carbonile,
fenilcarbonile;
alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), (un eteroarile di 5 - 10 componenti-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, alcossi C_1-C_4 e alo-alcossi C_1-C_4;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, alcossi C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3, 4 o 5; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,
alchenile C_2-C_3,
alchinile C_2-C_3,
cicloalchile C_3-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alchile C_1-C_4-tio,
alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,
alo-cicloalchile C_3-C_4,
alo-alcossi C_1-C_2, e
alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:
H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alo-alchile C_1-C_2, e
alo-alcossi C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:
H,
fluoro,
cloro, e
CH_3;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_3, alchenile C_2-C_3, alchinile C_2-C_3, alcossi C_1-C_3, alchile C_1-C_3-tio, alo, OH, CN, OCF_3, e alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_3, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello ciclopropilico;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

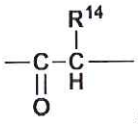
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonile,
alchile C_1-C_4-carbonile,
fenilcarbonile;
alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, e alcossi C_1-C_4;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3 o 4; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In ancora un'altra forma esecutiva ulteriore, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_2,

ciclopropile,

alcossi C_1-C_2,

alchile C_1-C_2-tio,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl, e

alo-cicloalchile C_3-C_4;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

fluoro,

cloro,

alchile C_1-C_3,

alcossi C_1-C_2, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è H;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH o N;

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_3, alcossi C_1-C_3, fluoro, cloro, OCF_3, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e metile;

è un anello eteroarilico di 5 componenti selezionato da tiazolo, tiadiazolo, ossazolo, ossadiazolo e triazolo;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

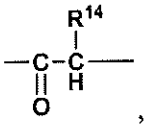
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,


,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-

C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, $-(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $-(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile, e

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_3, idrossi-alchile C_1-C_3, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In una forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_2,

alcossi C_1-C_2,

alchile C_1-C_2-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

fluoro,

cloro,

CH_3,

OCH_3,

CF_3, e

CHF_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è H;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH o N;

X^2 e X^4 sono CH;

X^3 è CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_3, alcossi C_1-C_3, fluoro, cloro, OCF_3, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti selezionato da tiazolo, tiadiazolo, ossazolo, ossadiazolo e triazolo;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

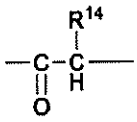
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH, e

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile, e

fenilcarbonile;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_3;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_3 e alo-alchile C_1-C_2;

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, fluoro, cloro, osso, alchile C_1-C_3, idrossi-alchile C_1-C_3, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CH=CH-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

cloro,

CH_3,

OCH_3,

SCH_3,

$CHFCH_3$, e

CF_2CH_3;

R^2 è H;

X^1 è CH;

X^2 e X^4 sono CH;

X^3 è CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da OCH_3, fluoro e cloro;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e CH_3;

è un anello eteroarilico di 5 componenti selezionato da tiazolo e ossazolo;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da $NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-

amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un legame singolo;

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$,

$O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4, e

alcossi C_1-C_4-carbonile;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 7 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 2 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_2, alchile C_1-C_3 e alcossi C_1-C_3, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_3;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_3;

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, fluoro, cloro, alchile C_1-C_3, idrossi-alchile C_1-C_3, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni;

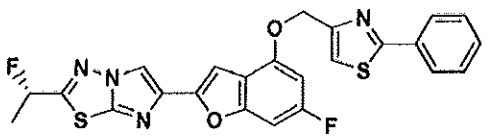
n[l], in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

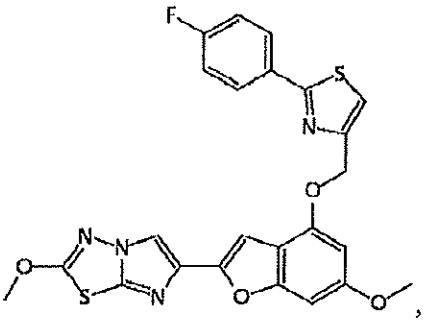
p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

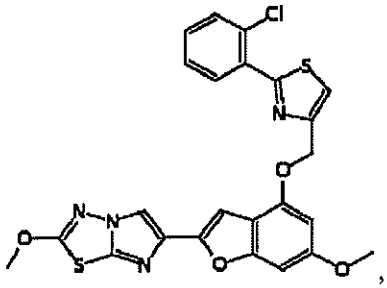
In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono selezionati dagli esempi, preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318.

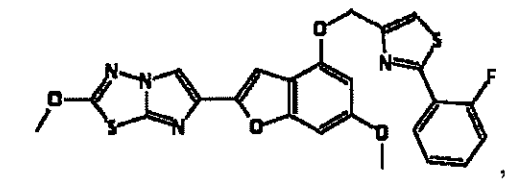
In ancora un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce composti, loro stereoisomeri, tautomeri, sali o solvati, in cui i composti sono selezionati da:

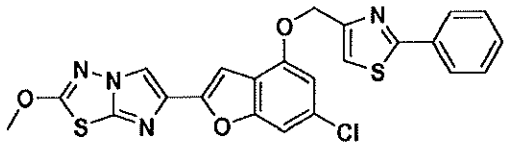
Chirale

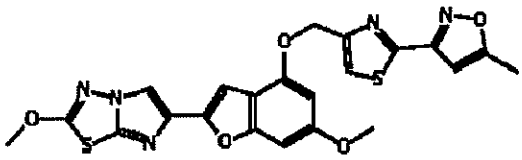


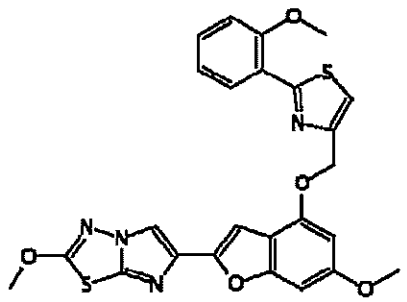


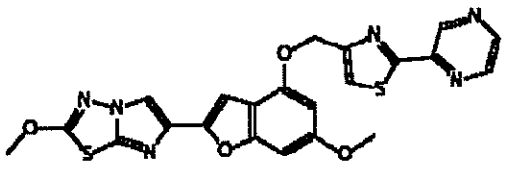




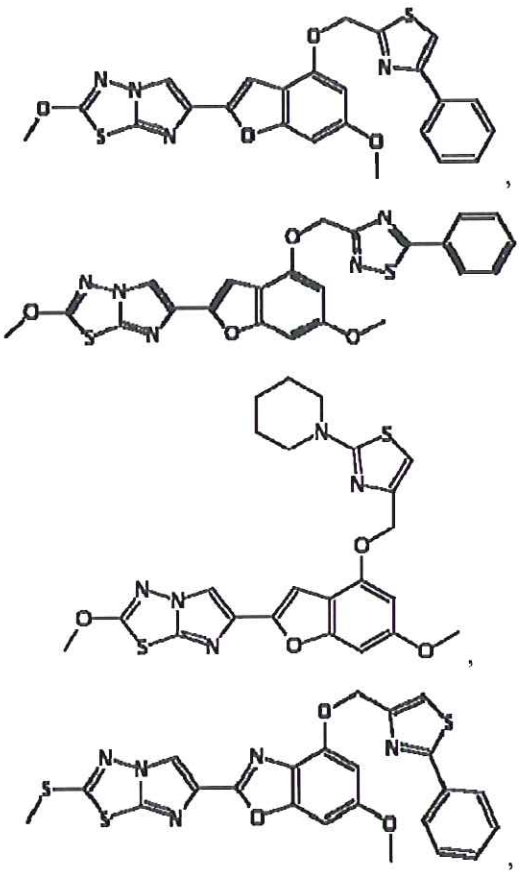


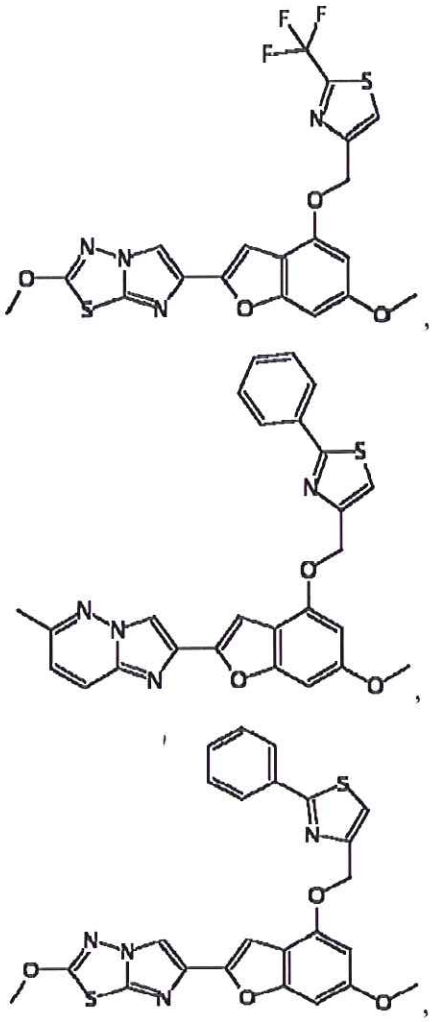


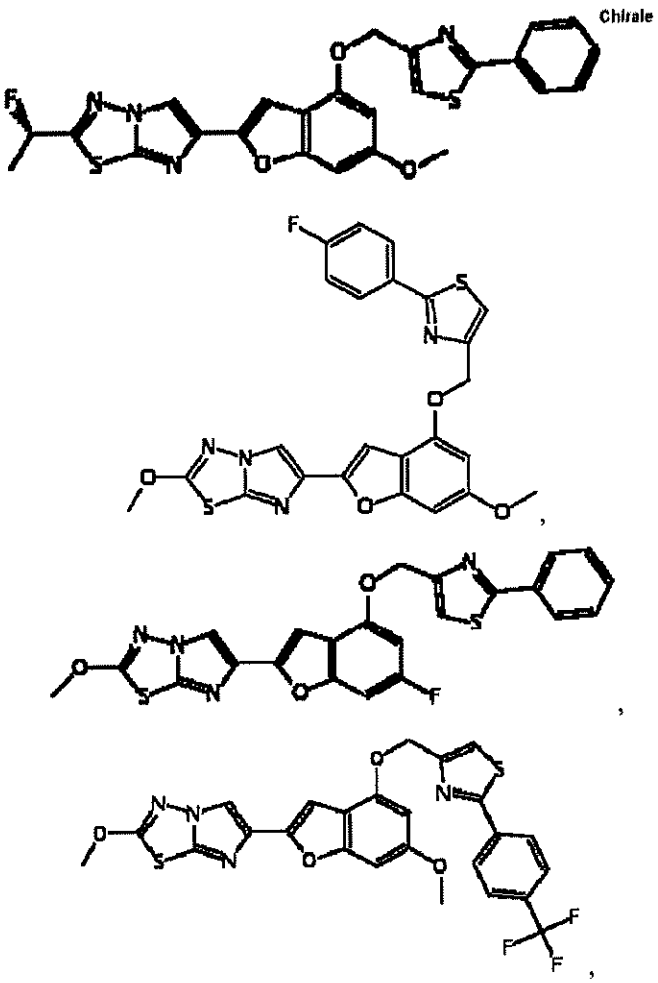


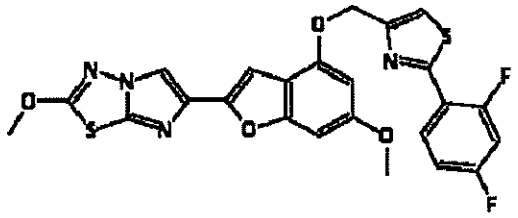


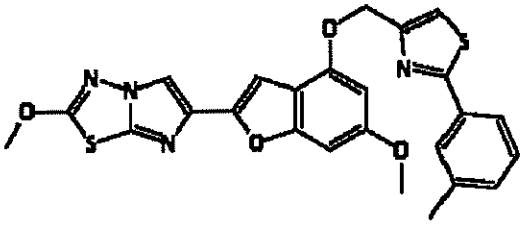
5

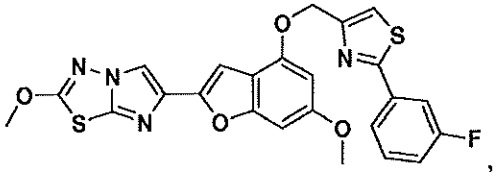


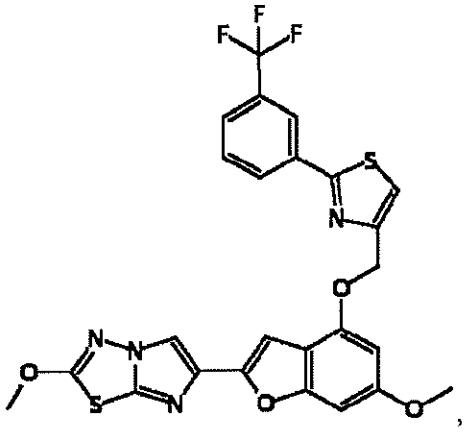


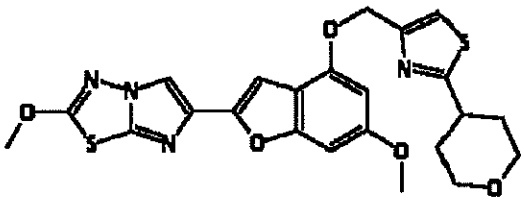

Chirale

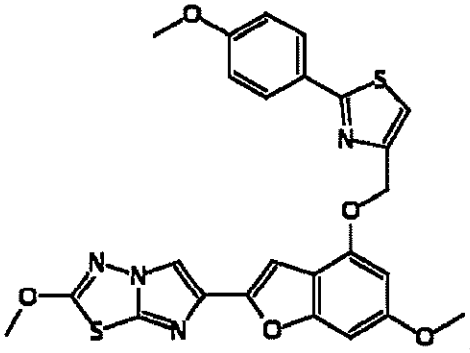


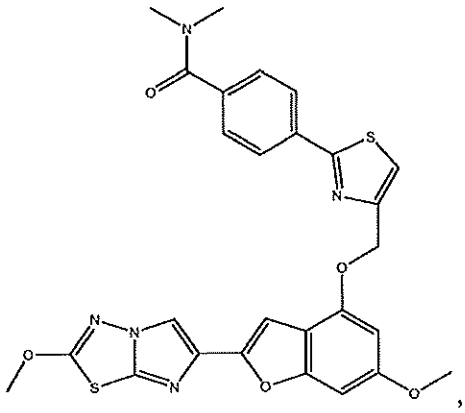


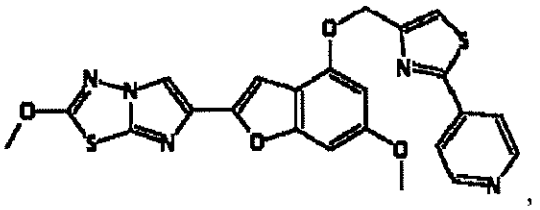


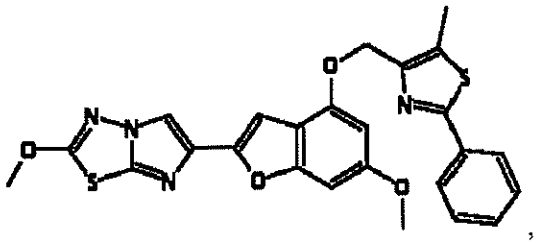


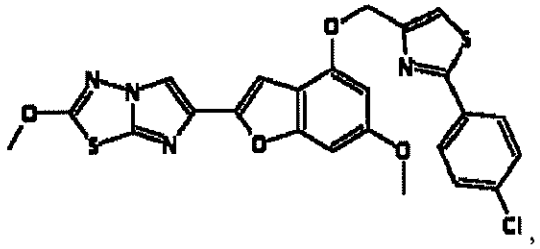


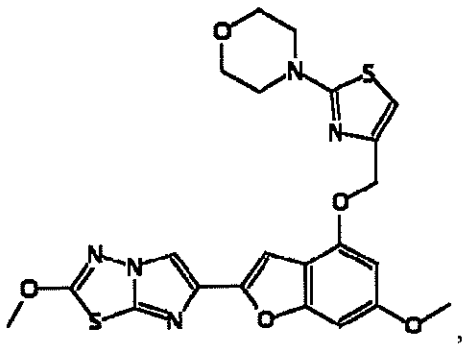


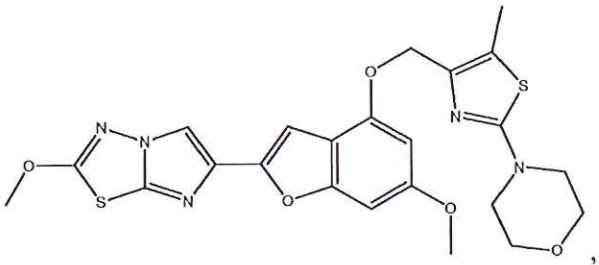




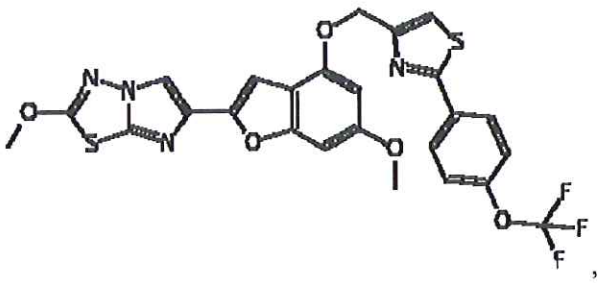




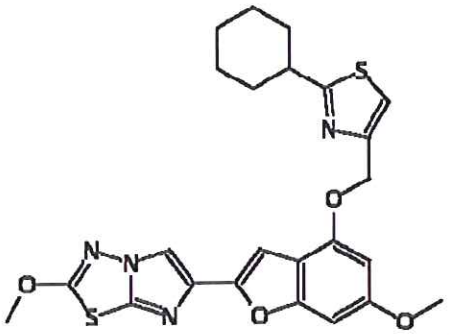




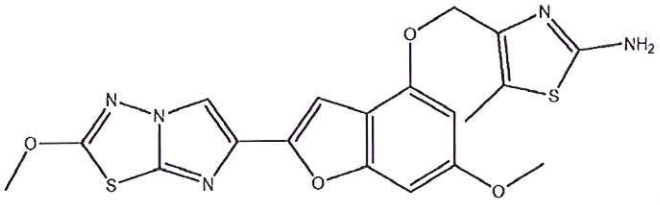
,



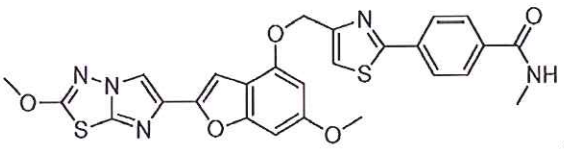
,



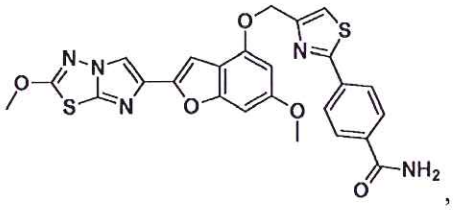
,



,

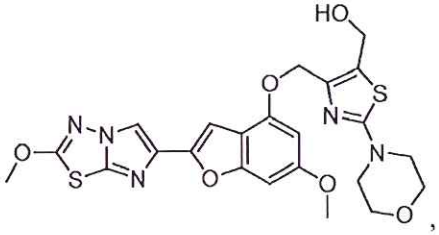


,

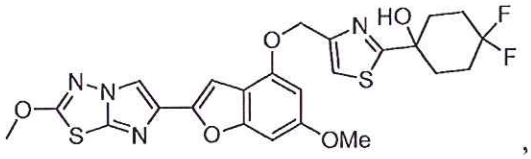


,

,

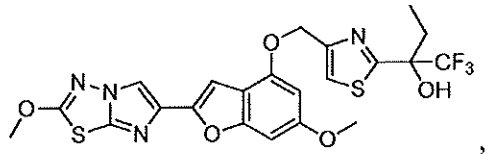


,

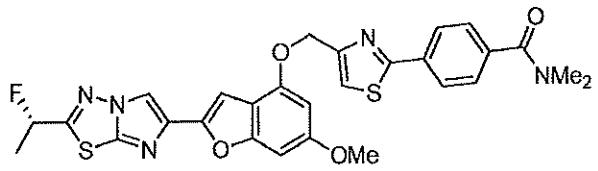


,

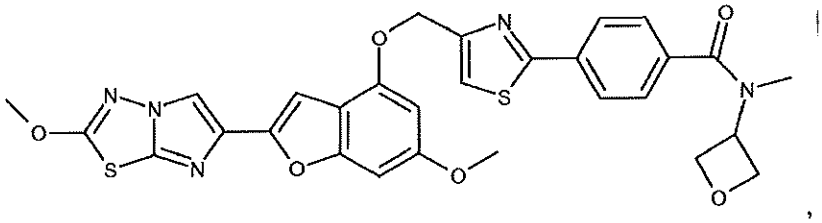
5



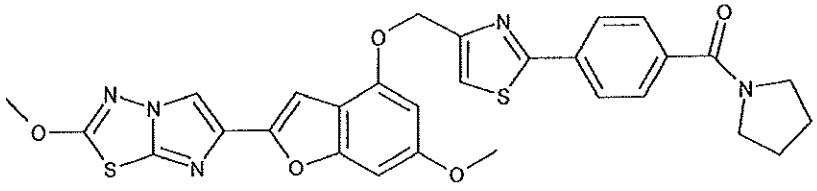
,



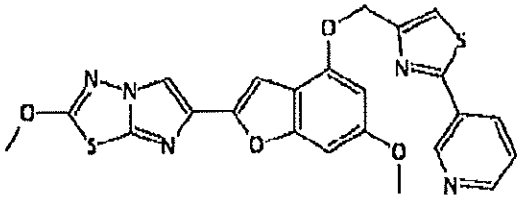
,



,



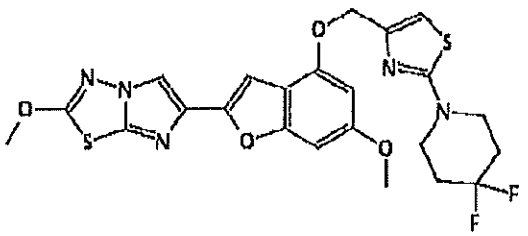
,



,

5

e



Preferibilmente, i composti inibitori di PAR4 dell'invenzione hanno IC_{50} di circa 10 μM, preferibilmente di 5 μM o meno, più preferibilmente di 500 nM o meno, e ancora più preferibilmente di 10 nM o meno nel saggio FLIPR (descritto sotto). I dati di attività per i composti della presente invenzione sono presentati nelle tabelle dell'Esempio F.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce almeno un composto della presente invenzione o un suo stereoisomero, tautomero, sale farmaceuticamente accettabile o solvato.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che comprende un trasportatore farmaceuticamente accettabile e una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente di un composto selezionato da uno degli esempi, più preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318, o di suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, da solo o in combinazione con un altro agente terapeutico.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica che comprende inoltre uno o più altri agenti terapeutici. In una forma esecutiva preferita, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica in cui lo/gli agenti terapeutici aggiuntivi sono un agente antipiastrinico o una combinazione di agenti antipiastrinici. Preferibilmente, lo/gli agenti antipiastrinici sono antagonisti di P2Y12 e/o aspirina. Preferibilmente, gli antagonisti di P2Y12 sono clopidogrel, ticagrelor o prasugrel. In un'altra forma esecutiva preferita, la presente invenzione fornisce una composizione farmaceutica in cui lo/gli agenti terapeutici aggiuntivi sono un anticoagulante o una combinazione di anticoagulanti. Preferibilmente, lo/gli agenti anticoagulanti sono inibitori di FXa o inibitori della trombina. Preferibilmente, gli inibitori di FXa sono apixaban o rivaroxaban. Preferibilmente, l'inibitore della trombina è dabigatran.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce almeno uno dei composti della presente invenzione, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso nel trattamento o nella profilassi di un disturbo tromboembolico.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente un composto selezionato da uno degli esempi, più preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico o per la profilassi primaria o secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato dal gruppo costituito da disturbi tromboembolici cardiovascolari arteriosi, disturbi tromboembolici cardiovascolari venosi, disturbi tromboembolici cerebrovascolari e disturbi tromboembolici nelle camere del cuore o nella circolazione periferica.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente un composto selezionato da uno degli esempi, più preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico o per la profilassi primaria o secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato dal gruppo costituito da sindrome coronarica acuta, angina instabile, angina stabile, infarto del miocardio con ST elevato, infarto del miocardio senza ST elevato, fibrillazione atriale, infarto del miocardio, attacco ischemico transitorio, ictus, aterosclerosi, arteriopatia periferica, trombosi venosa, trombosi delle vene profonde, tromboflebite, embolia arteriosa, trombosi arteriosa coronarica, trombosi arteriosa cerebrale, embolia cerebrale, embolia renale, embolia polmonare, trombosi correlata al cancro, e trombosi dovuta ad impianti, dispositivi e procedure medicali in cui il sangue si trova esposto ad una superficie artificiale che promuove la trombosi.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente un composto selezionato da uno degli esempi, più preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico o per la profilassi primaria o secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo

tromboembolico è selezionato dal gruppo costituito da sindrome coronarica acuta, angina instabile, angina stabile, infarto del miocardio con ST elevato e infarto del miocardio senza ST elevato.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente un composto selezionato da uno degli esempi, più preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico o per la profilassi primaria o secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato dal gruppo costituito da attacco ischemico transitorio e ictus.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente un composto selezionato da uno degli esempi, più preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico o per la profilassi primaria o secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è una malattia arteriosa periferica.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione comprende un composto dell'invenzione per l'uso come descritto sopra, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato da angina instabile, sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale, primo infarto del miocardio, infarto del miocardio ricorrente, morte ischemica improvvisa, attacco ischemico transitorio, ictus, aterosclerosi, arteriopatia occlusiva periferica, trombosi venosa, trombosi delle vene profonde, tromboflebite, embolia arteriosa, trombosi arteriosa coronarica, trombosi arteriosa cerebrale, embolia cerebrale, embolia renale, embolia polmonare, e trombosi dovuta ad impianti, dispositivi o procedure medicali in cui il sangue si trova esposto ad una superficie artificiale che promuove la trombosi.

Viene fornito un antagonista di PAR4 che è un composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente un composto selezionato da uno degli esempi, più preferibilmente dagli Esempi da 3 a 318, dell'invenzione, per l'uso nell'inibizione o nella prevenzione dell'aggregazione piastrinica.

ALTRE FORME ESECUTIVE DELL'INVENZIONE

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un processo per produrre un composto della presente invenzione o un suo stereoisomero, tautomero, sale farmaceuticamente accettabile o solvato.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un intermedio per produrre un composto della presente invenzione o un suo stereoisomero, tautomero, sale farmaceuticamente accettabile o solvato.

In alcune forme esecutive, l'invenzione fornisce un composto che si lega a PAR4 (come un composto di Formula I dell'invenzione) per l'uso nel trattamento o nella profilassi di un disturbo tromboembolico, in cui detto composto inibisce il taglio e/o la segnalazione di PAR4.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce un composto della presente invenzione, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso in terapia nel trattamento o nella profilassi di un disturbo tromboembolico.

In alcune forme esecutive, la presente invenzione fornisce anche l'uso di un composto della presente invenzione, o di suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, nella produzione di un medicamento per il trattamento o la profilassi di un disturbo tromboembolico.

La presente invenzione può essere implementata in altre forme specifiche senza allontanarsi dai suoi attributi essenziali. Questa invenzione abbraccia tutte le combinazioni degli aspetti preferiti qui descritti dell'invenzione. Resta inteso che qualsiasi forma esecutiva e tutte le forme esecutive della presente invenzione possono essere prese in combinazione con una o più altre forme esecutive qualsiasi per descrivere ulteriori forme esecutive. Resterà inoltre inteso che ogni singolo elemento delle forme esecutive costituisce di per sé una forma esecutiva indipendente. Inoltre, resta inteso che qualsiasi elemento di una forma esecutiva può essere combinato con qualsiasi altro elemento e con tutti gli altri elementi di qualsiasi forma esecutiva per descrivere un'ulteriore forma esecutiva.

CHIMICA

I composti di questa invenzione possono avere uno o più centri asimmetrici. Salvo diversa indicazione, la presente invenzione comprende tutte le forme chirali (enantiomeriche e diastereomeriche) e le forme racemiche dei composti della presente invenzione. I composti possono anche presentare numerosi isomeri geometrici di olefine, doppi legami C=N e simili, e la presente invenzione contempla tutti questi isomeri stabili. Vengono descritti isomeri geometrici cis e trans dei composti della presente invenzione che possono essere isolati come una miscela di isomeri o come forme isomeriche separate. I presenti composti possono essere isolati in forme otticamente attive o racemiche. La

metodologia di preparazione delle forme otticamente attive è ben nota nel ramo, ad esempio mediante risoluzione delle forme racemiche o tramite sintesi da materiali di partenza otticamente attivi. Di una struttura si intendono tutte le forme chirali (enantiomeriche e diastereomeriche) e racemiche e tutte le forme di isomeria geometrica, a meno che la particolare stereochimica o forma isomerica non venga specificatamente indicata. Quando la configurazione (cis, trans oppure R o S) di un composto (o di un carbonio asimmetrico) non viene citata in maniera specifica, allora si intende qualsiasi degli isomeri o una miscela di più di un isomero. I processi di preparazione possono utilizzare racemi, enantiomeri o diastereomeri come materiali di partenza. Tutti i processi usati per preparare i composti della presente invenzione e gli intermedi generati in tali processi sono considerati parte della presente invenzione. Quando i prodotti preparati sono prodotti enantiomerici o diastereomerici, essi possono essere separati attraverso metodi convenzionali, ad esempio mediante cromatografia o cristallizzazione frazionata. I composti della presente invenzione, e i loro sali, possono presentarsi in molteplici forme tautomeriche in cui certi atomi di idrogeno sono trasposti su altre porzioni delle molecole e i legami chimici tra gli atomi delle molecole sono riorganizzati di conseguenza. Resterà inteso che l'invenzione comprende tutte le forme tautomeriche, sempre che esse possano esistere.

Il peso molecolare dei composti della presente invenzione è preferibilmente minore di circa 800 grammi per mole.

Nel presente contesto, il termine "alchile" o "alchilene", da solo o come parte di un altro gruppo, intende comprendere gruppi idrocarburici alifatici saturi, sia ramificati che a catena lineare, che hanno da 1 a 10 atomi di carbonio o il numero specificato di atomi di carbonio. Ad esempio, un "alchile (o alchilene) C_{1-10}" intende comprendere i gruppi alchile C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9 e C_{10}. Inoltre, ad esempio, un "alchile C_1-C_6" indica un alchile avente da 1 a 6 atomi di carbonio. I gruppi alchile esemplificativi comprendono, ma senza limitazioni, metile (Me), etile (Et), propile (ad esempio n-propile e isopropile), butile (ad esempio n-butile, isobutile, t-butile), e pentile (ad esempio n-pentile, isopentile, neopentile), ma anche loro isomeri di catena.

Un "alchenile" o "alchenilene", da solo o come parte di un altro gruppo, intende comprendere catene idrocarburiche provviste di una configurazione lineare o ramificata e comprendenti uno o più doppi legami carbonio-carbonio che possono presentarsi in qualsiasi punto stabile lungo la catena. Ad esempio, un "alchenile (o alchenilene)

C_{2-6}" intende comprendere i gruppi alchenile C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6. Esempi di alchenile comprendono, ma senza limitazioni, etenile, 1-propenile, 2-propenile, 2-butenile, 3-butenile, 2-pentenile, 3-pentenile, 4-pentenile, 2-esenile, 3-esenile, 4-esenile, 5-esenile, 2-metil-2-propenile e 4-metil-3-pentenile.

Un "alchinile" o "alchinilene", da solo o come parte di un altro gruppo, intende comprendere catene idrocarburiche provviste di una configurazione lineare o ramificata e comprendenti uno o più tripli legami carbonio-carbonio che possono presentarsi in qualsiasi punto stabile lungo la catena. Ad esempio, un "alchinile (o alchinilene) C_{2-6}" intende comprendere i gruppi alchinile C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6; come etinile, propinile, butinile, pentinile ed esinile.

Il termine "alcossi" o "alchilossi", da solo o come parte di un altro gruppo, identifica un gruppo -O-alchile in cui l'alchile è come definito sopra. Un "alcossi (o alchilossi C_{1-6})" intende comprendere i gruppi alcossi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6. I gruppi alcossi esemplificativi comprendono, ma senza limitazioni, metossi, etossi, propossi (ad esempio n-propossi e isopropossi) e t-butossi. In modo simile, un "alchiltio" o "tioalcossi", da solo o come parte di un altro gruppo, rappresenta un gruppo alchile o un gruppo alcossi come definito sopra con il numero indicato di atomi di carbonio attaccati attraverso un ponte di zolfo; ad esempio metile-S- ed etile-S-.

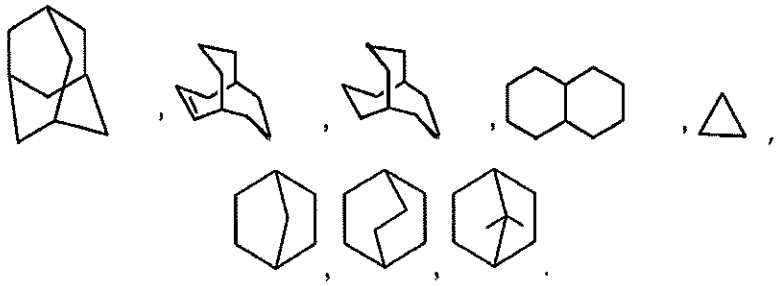
Un "alo" o "alogeno", da solo o come parte di un altro gruppo, comprende fluoro, cloro, bromo e iodio.

Un "aloalchile" intende comprendere gruppi idrocarburici alifatici saturi, sia ramificati che a catena lineare, che hanno il numero specificato di atomi di carbonio e che sono sostituiti con 1 - 7 alogeni, preferibilmente con 1 - 4 alogeni, preferibilmente F e/o Cl. Esempi di aloalchile comprendono, ma senza limitazioni, fluorometile, difluorometile, trifluorometile, triclorometile, pentafluoroetile, pentacloroetile, 1,1-difluoroetile, 1-fluoroetile, 2,2,2-trifluoroetile, eptafluoropropile ed eptacloropropile. Esempi di aloalchile comprendono inoltre "fluoroalchile", che intende comprendere gruppi idrocarburici alifatici saturi, sia ramificati che a catena lineare, che hanno il numero specificato di atomi di carbonio e che sono sostituiti con 1 - 7 atomi di fluoro, preferibilmente con 1 - 4 atomi di fluoro.

Un "alo-alcossi C_1-C_2" o "aloalchilossi" rappresenta un gruppo aloalchile come definito sopra con il numero indicato di atomi di carbonio attaccati attraverso un ponte di ossigeno. Ad esempio, un "aloalcossi C_{1-6}" intende comprendere i gruppi aloalcossi C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 e C_6. Esempi di aloalcossi comprendono, ma senza limitazioni, trifluorometossi, 2,2,2-trifluoroetossi, pentafluoroetossi e simili. In modo simile, il termine "aloalchiltio", o

"tioaloalcossi", rappresenta un gruppo aloalchile come definito sopra con il numero indicato di atomi di carbonio attaccati attraverso un ponte di zolfo; ad esempio trifluorometile-S- e pentafluoroetile-S-.

Salvo diversa indicazione, il termine "cicloalchile", qui usato da solo o come parte di un altro gruppo, comprende gruppi idrocarburici ciclici saturi o parzialmente insaturi (contenenti 1 o 2 doppi legami) che contengono da 1 a 3 anelli, tra cui alchile monociclico, alchile biciclico (o bicicloalchile) e alchile triciclico, che contengono un totale di 3 - 10 atomi di carbonio costituenti l'anello (cicloalchile C_3-C_{10}), e che possono essere condensati con 1 o 2 anelli aromatici come descritto per l'arile, tra cui ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, cicloeptile, cicloottile, ciclodecile, ciclododecile, cicloesenile, norbornile,



Nel presente contesto, un "carbociclo" o "residuo carbociclico" intende significare qualsiasi anello stabile monociclico o biciclico di 3, 4, 5, 6 o 7 componenti, o biciclico o triciclico di 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 componenti, che può essere in ogni caso saturo, parzialmente insaturo, insaturo o aromatico. Esempi di tali carbocicli comprendono, ma senza limitazioni, ciclopropile, ciclobutile, ciclobutenile, ciclopentile, ciclopentenile, cicloesile, cicloeptenile, cicloeptile, cicloeptenile, adamantile, cicloottile, cicloottenile, cicloottadienile, [3.3.0]bicicloottano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]bicicldecano, [2.2.2]bicicloottano, fluorenile, fenile, naftile, indanile, adamantile, antracenile e tetraidronaftile (tetralina). Come mostrato sopra, anche gli anelli legati a ponte ricadono nella definizione di carbociclo (come nel caso del [2.2.2]biciclo-ottano). Salvo diversa indicazione, i carbocicli preferiti sono ciclopropile, ciclobutile, ciclopentile, cicloesile, fenile e indanile. Quando usato, il termine "carbociclo" intende comprendere "arile". Un anello è legato a ponte quando uno o più atomi di carbonio collegano due atomi di carbonio

non adiacenti. I ponti preferiti sono costituiti da uno o due atomi di carbonio. Si noti che un ponte converte sempre un anello monociclico in un anello triciclico. Quando un anello è legato a ponte, i sostituenti recitati per l'anello possono essere anche presenti sul ponte.

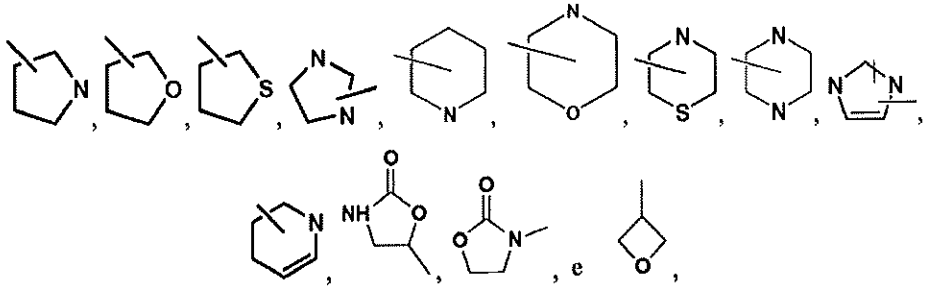
I gruppi "arile" identificano idrocarburi aromatici monociclici o policiclici tra cui, ad esempio, fenile, naftile e fenantranile. Le porzioni ariliche sono ben note e descritte, ad esempio, in Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13ª Edizione, redattore Lewis R.J., John Wiley & Sons, Inc., New York (1997). Un "arile C_{6-10}" identifica fenile e naftile.

Nel presente contesto e se non definito in altro modo, il termine "eterociclo", "eterociclico" o "gruppo eterociclico" intende significare un anello eterociclico monociclico, biciclico o triciclico stabile di 4 - 14 componenti che è saturo o parzialmente insaturo e che è costituito da atomi di carbonio e da 1, 2, 3 o 4 eteroatomi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da N, NH, O ed S, incluso qualunque gruppo biciclico in cui uno qualsiasi degli anelli eterociclici definiti sopra è condensato ad un anello benzenico. Gli eteroatomi di azoto e di zolfo possono essere opzionalmente ossidati (ovvero N→O ed $S(O)_p$, in cui p è 0, 1 o 2). L'atomo di azoto può essere sostituito o non sostituito (ovvero essere N o NR, in cui R è H o un altro sostituente, se definito). L'anello eterociclico può essere attaccato al suo gruppo pendente su qualsiasi eteroatomo o atomo di carbonio che dà luogo ad una struttura stabile. Un azoto nell'eterociclo può essere opzionalmente quaternizzato. Preferibilmente, quando il numero totale di atomi di S e O nell'eterociclo è maggiore di 1, questi eteroatomi non sono adiacenti l'uno all'altro. È preferito che il numero totale di atomi di S e O nell'eterociclo non sia maggiore di 1. La definizione di eterociclo comprende anche gli anelli spiro e quelli legati a ponte. Un anello è legato a ponte quando uno o più atomi (ovvero C, O, N od S) collegano due atomi non adiacenti di carbonio o di azoto. Esempi di anelli legati a ponte comprendono, ma senza limitazioni, un atomo di carbonio, due atomi di carbonio, un atomo di azoto, due atomi di azoto, e un gruppo carbonio-azoto. Si noti che un ponte converte sempre un anello monociclico in un anello triciclico. Quando un anello è legato a ponte, i sostituenti recitati per l'anello possono essere anche presenti sul ponte. Quando usato, il termine "eterociclo" non intende comprendere eteroarile.

I gruppi eterociclici monociclici esemplificativi comprendono azetidinile, pirrolidinile, ossetanile, imidazolinile, ossazolidinile, isossazolinile, tiazolidinile, isotiazolidinile tetraidrofuranile, piperidile, piperazinile, 2-ossopiperazinile, 2-ossopiperidile, 2-ossopirrolodinile, 2-ossoazepinile, azepinile, 4-piperidonile, tetraidropiranile, morfolinile, tiamorfolinile, tiamorfolinil solfossido, tiamorfolinil solfone, 1,3-diossolano, tetraidro-1,1-diossotienile e simili.

I gruppi eterociclo biciclici esemplificativi comprendono chinuclidinile.

I gruppi eterociclo preferiti comprendono

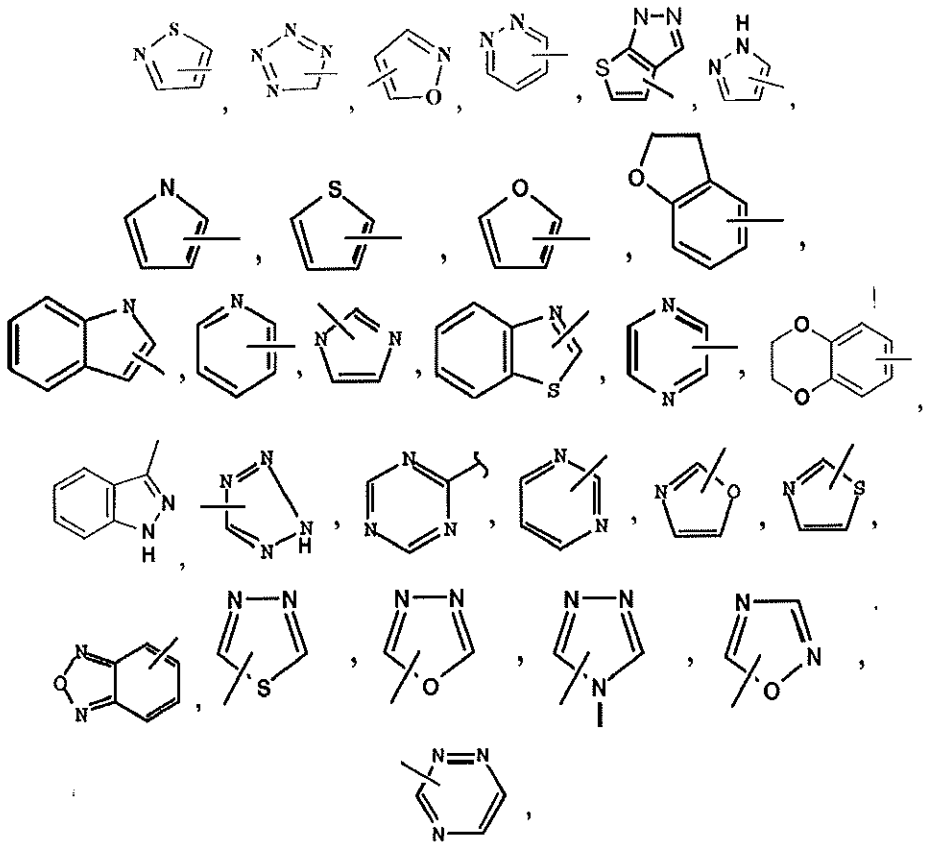


che possono essere opzionalmente sostituiti.

Nel presente contesto, il termine "gruppo eterociclico aromatico", o "eteroarile", intende significare idrocarburi aromatici stabili, monociclici e policiclici, che comprendono almeno un componente d'anello che è un eteroatomo, come zolfo, ossigeno o azoto. I gruppi eteroarile comprendono, senza limitazioni, piridile, pirimidinile, pirazinile, piridazinile, triazinile, furile, chinolile, isochinolile, tienile, imidazolile, tiazolile, indolile, pirrolile, ossazolile, benzofurile, benzotienile, benztiazolile, isossazolile, pirazolile, triazolile, tetrazolile, indazolile, 1,2,4-tiadiazolile, isotiazolile, purinile, carbazolile, benzimidazolile, indolinile, benzodiossolanile e benzodiossano. L'atomo di azoto è sostituito o non sostituito (ovvero è N o NR, in cui R è H o un altro sostituente, se definito). Gli eteroatomi di azoto e di zolfo possono essere opzionalmente ossidati (ovvero N→O ed $S(O)_p$, in cui p è 0, 1 o 2). La definizione di eteroarile comprende anche gli anelli legati a ponte. Un anello è legato a ponte quando uno o più atomi (ovvero C, O, N od S) collegano due atomi non adiacenti di carbonio o di azoto. Esempi di anelli legati a ponte comprendono, ma senza

limitazioni, un atomo di carbonio, due atomi di carbonio, un atomo di azoto, due atomi di azoto, e un gruppo carbonio-azoto. Si noti che un ponte converte sempre un anello monociclico in un anello triciclico. Quando un anello è legato a ponte, i sostituenti recitati per l'anello possono essere anche presenti sul ponte.

I gruppi eteroarile preferiti comprendono

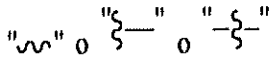


e simili.

Quando il termine "insaturo" viene qui usato con riferimento ad un anello o ad un gruppo, tale gruppo può essere completamente insaturo o parzialmente insaturo.

Il termine "acile", da solo o come parte di un altro gruppo, identifica un gruppo carbonile che è collegato ad un radicale organico, più in particolare il gruppo $C(=O)R_e$ e anche i gruppi bivalenti $-C(=O)-$ o $-C(=O)R_e-$ che sono collegati a radicali organici. Il gruppo R_e può essere selezionato da alchile, alchenile, alchinile, amminoalchile, alchile sostituito, alchenile sostituito o alchinile sostituito come qui definiti o, quando appropriato, può essere il corrispondente gruppo bivalente, ad esempio alchilene, alchenilene e simili.

La designazione



attaccata ad un anello o ad un altro gruppo, identifica un legame libero o un gruppo di collegamento.

In tutta la descrizione, i gruppi e i loro sostituenti possono essere selezionati da un esperto del ramo in modo da fornire porzioni e composti stabili e composti che sono utili come composti farmaceuticamente accettabili e/o come composti intermedi utili nella produzione di composti farmaceuticamente accettabili.

Il termine "controione" viene usato per rappresentare una specie caricata negativamente, come cloruro, bromuro, idrossido, acetato e solfato.

Nel presente contesto, il termine "sostituito" significa che almeno un atomo di idrogeno è sostituito con un gruppo diverso dall'idrogeno, a patto di mantenere normali le valenze e a condizione che la sostituzione dia luogo ad un composto stabile. Quando un sostituente è cheto (ovvero =O), allora gli idrogeni sostituiti sull'atomo sono 2. I sostituenti cheto non sono presenti sulle porzioni aromatiche. Nel presente contesto, i doppi legami anulari sono doppi legami che sono formati tra due atomi d'anello adiacenti (ad esempio C=C, C=N o N=N).

Quando i composti della presente invenzione contengono atomi di azoto (come nel caso delle ammine), questi possono essere convertiti in N-ossidi mediante trattamento con un agente ossidante (ad esempio MCPBA e/o perossidi di idrogeno) per dare luogo ad altri composti di questa invenzione. Resta dunque inteso che gli atomi di azoto mostrati e rivendicati comprendono sia l'azoto mostrato che il suo derivato di N-ossido (N→O). Se i composti della presente

invenzione contengono atomi di carbonio quaternario, essi possono essere sostituiti con atomi di silicio a condizione di non formare legami Si-N o Si-O.

Quando una qualunque variabile appare più di una volta in qualsiasi costituente o in qualsiasi formula per un composto, la sua definizione in ogni singolo caso è indipendente dalla sua definizione in qualsiasi altro caso. Così, ad esempio, se un gruppo mostrato è sostituito con 0 - 3 R^{3a}, allora detto gruppo può essere opzionalmente sostituito con un massimo di tre gruppi R^{3a} ed R^{3a}, in ogni singolo caso, è indipendentemente selezionato dalla definizione di R^{3a}. Inoltre, le combinazioni di sostituenti e/o di variabili sono lecite solo se tali combinazioni danno luogo a composti stabili.

Quando un legame ad un sostituente appare attraversare un legame che collega due atomi in un anello, allora tale sostituente può essere legato a qualsiasi atomo sull'anello. Quando un sostituente viene elencato senza indicare l'atomo attraverso cui tale sostituente è legato al resto del composto di una data formula, allora tale sostituente può essere legato attraverso qualsiasi atomo in tale sostituente. Le combinazioni di sostituenti e/o di variabili sono lecite solo se tali combinazioni danno luogo a composti stabili.

L'espressione "farmaceuticamente accettabile" viene qui usata per identificare quei composti, quei materiali, quelle composizioni e/o quelle forme di dosaggio che, nell'ambito di una valutazione medica attendibile, sono adatti per l'uso a contatto con i tessuti degli esseri umani e degli animali senza causare un livello eccessivo di tossicità, irritazione, risposta allergica o altro problema o complicanza in commisurazione ad un rapporto beneficio/rischio ragionevole.

Nel presente contesto, i "sali farmaceuticamente accettabili" identificano derivati dei composti divulgati in cui il composto genitore è modificato attraverso la generazione di suoi sali di acido o di base. Esempi di sali farmaceuticamente accettabili comprendono, ma senza limitazioni, sali di acidi minerali od organici di gruppi basici, come ammine; e sali alcalini od organici di gruppi acidi, come acidi carbossilici. I sali farmaceuticamente accettabili comprendono i sali atossici convenzionali o i sali di ammonio quaternario del composto genitore, ad esempio formati da acidi inorganici od organici atossici. Tali sali atossici convenzionali comprendono, ad esempio, quelli derivati da acidi inorganici, come acido cloridrico, bromidrico, solforico, solfammico, fosforico e nitrico; e i sali preparati da acidi organici, come acido acetico, propionico, succinico, glicolico, stearico, lattico, malico, tartarico, citrico, ascorbico,

pamoico, maleico, idrossimaleico, fenilacetico, glutammico, benzoico, salicilico, solfanilico, 2-acetossibenzoico, fumarico, toluensolfonico, metansolfonico, etandisolfonico, ossalico, isetionico e simili.

I sali farmaceuticamente accettabili della presente invenzione possono essere sintetizzati dal composto genitore, che contiene una porzione basica o acida, attraverso metodi convenzionali. Generalmente, tali sali possono essere preparati facendo reagire le forme di acido libero o di base libera di questi composti con una quantità stechiometrica dell'opportuna base o dell'opportuno acido in acqua, in un solvente organico o in una miscela dei due; i mezzi preferiti sono generalmente mezzi non acquosi, come etere, etil acetato, etanolo, isopropanolo o acetonitrile. Elenchi di sali adatti si trovano in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª Edizione, redattore Allen L. V. Jr., Pharmaceutical Press, Londra, UK (2012).

Qui vengono anche forniti composti isotopicamente marcati della presente invenzione, ovvero in cui uno o più degli atomi descritti sono sostituiti con un isotopo di quell'atomo (ad esempio ^{13}C o ^{14}C al posto di ^{12}C; e isotopi dell'idrogeno, tra cui trizio e deuterio). Tali composti trovano una varietà di usi potenziali, ad esempio come standard e reagenti per determinare la capacità di legame a proteine o recettori bersaglio di un potenziale composto farmaceutico, o per acquisire immagini dei composti di questa invenzione quando legati a recettori biologici in vivo o in vitro.

Una volta preparati, i composti della presente invenzione vengono preferibilmente isolati e purificati allo scopo di ottenere una composizione che contiene una quantità in peso di un composto della presente invenzione uguale o superiore a 98%, preferibilmente di 99% (in forma "sostanzialmente pura"), la quale viene poi usata o formulata come qui descritto. Anche tali composti "sostanzialmente puri" sono considerati parte della presente invenzione.

I termini "composto stabile" e "struttura stabile" intendono indicare un composto che è sufficientemente robusto da sopravvivere, con un grado di purezza utile, al suo isolamento da una miscela di reazione e alla sua formulazione in un agente terapeutico efficace. È preferito che i composti della presente invenzione non contengano un gruppo N-alo, $S(O)_2H$ o S(O)H.

Il termine "solvato" intende un'associazione fisica di un composto di questa invenzione con una o più molecole di solvente, siano esse organiche o inorganiche. Questa associazione fisica comprende i legami idrogeno. In certe circostanze, il solvato potrà essere isolato, ad esempio quando una o più molecole di solvente vengono incorporate nel

reticolo di cristallo del solido cristallino. Il termine "solvato" comprende sia i solvati in fase di soluzione che i solvati isolabili. I solvati esemplificativi comprendono, ma senza limitazioni, gli idrati, gli etanolati, i metanolati e gli isopropanolati. I metodi di solvatazione sono generalmente noti nel ramo.

Le abbreviazioni qui usate sono definite nel seguente modo: "1x" sta per una volta, "2x" per due volte, "3x" per tre volte, "°C" per gradi Celsius, "eq." per equivalente o equivalenti, "g" per grammo o grammi, "mg" per milligrammo o milligrammi, "L" per litro o litri, "mL" per millilitro o millilitri, "µL" per microlitro or microlitri, "N" per normale, "M" per molare, "mmol" per millimole o millimoli, "min." per minuto o minuti, "h" per ora od ore, "t.a." per temperatura ambiente, "RT" per tempo di ritenzione, "atm" per atmosfera, "psi" per libbre per pollice quadrato, "conc." per concentrato, "sat" o "sat." per saturo, "MW" per peso molecolare, "p.f." per punto di fusione, "MS" o "spett. mass." per spettrometria di massa, "ESI" per spettroscopia di massa con ionizzazione per elettronebulizzazione, "HR" per alta risoluzione, "HRMS" per spettrometria di massa ad alta risoluzione, "LCMS" per cromatografia liquida-spettrometria di massa, "HPLC" per cromatografia liquida ad alta pressione, "RP HPLC" per HPLC in fase inversa, "TLC" per cromatografia su strato sottile, "SM" per materiale di partenza, "RMN" per spettroscopia in risonanza magnetica nucleare, "^{1}H" per protone, "δ" per delta, "s" per singoletto, "d" per doppietto, "t" per tripletto, "q" per quartetto, "m" per multipletto, "br" per largo, "Hz" per hertz, e "tlc" per cromatografia su strato sottile. "α", "β", "R", "S", "E" e "Z" sono designazioni stereochimiche familiari all'esperto del ramo.

Me	metile
Et	etile
Pr	propile
i-Pr	isopropile
Bu	butile
i-Bu	isobutile
t-Bu	terz.-butile
Ph	fenile

Bn	benzile
AcOH	acido acetico
MeOH	metanolo
EtOH	etanolo
EtOAc	etil acetato
Et_2O	dietil etere
i-PrOH o IPA	isopropanolo
HOAc	acido acetico
reagente BOP	benzotriazol-1-ilossi-tris(dimetilammino)fosfonio esafluorofosfato
BBr_3	tribromuro di boro
Boc	terz.-butilossicarbonile
cDNA	DNA complementare
$CDCl_3$	cloroformio deuterato
CH_2Cl_2	diclorometano
CH_3CN	acetonitrile
ACN	acetonitrile
DABCO	1,4-diazabiciclo[2.2.2]ottano
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DCC	dicicloesilcarbodiimmide
DIAD	diisopropil azodicarbossilato
DIEA o DIPEA	N,N-diisopropiletilammina
DME	1,2-dimetossietano
DMF	dimetil formammide

DMAP	N,N-dimetilamminopiridina
DMSO	dimetil solfossido
DPPA	difenil fosforil azoturo
EDC (o EDC.HCl) o EDCI (o EDCI.HCl) o EDAC	3-etil-3'-(dimetilammino)propil-carbodiimmide cloridrato o 1-(3-dimetilamminopropil)-3-etilcarbodiimmide cloridrato
EDTA	acido etilendiammintetraacetico
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio esafluorofosfato
HCl	acido cloridrico
HEPES	acido 4-(2-idrossietil)piperazin-1-etansolfonico
Hex	esano
HOBt o HOBT	1-idrossibenzotriazolo monoidrato
base di Hünig	N,N-diisopropiletil ammina
LAH	idruro di litio-alluminio
LDA	litio diisopropilammide
LiHMDS	litio bis(trimetilsilil)ammide
mCPBA o m-CPBA	acido meta-cloroperbenzoico
NMM	N-metilmorfolina
Pd/C	palladio su carbone
PPA	acido polifosforico
PS	polistirene
PXPd2	bis[cloruro di-terz.-butil fosfinoso-kP]di-m-clorodicloro dipalladio
PyBOP	(benzotriazol-1-ilossi)tripirrolidinfosfonio esafluorofosfato
TEA	trietilammina
TFA	acido trifluoroacetico

THF	tetraidrofurano
TRIS	tris(idrossimetil)amminometano
KOAc	acetato di potassio
K_3PO_4	fosfato di potassio
$MgSO_4$	solfato di magnesio
NaCl	cloruro di sodio
NaH	idruro di sodio
$NaHCO_3$	bicarbonato di sodio
NaOH	idrossido di sodio
Na_2SO_3	solfito di sodio
Na_2SO_4	solfato di sodio
NH_3	ammoniaca
NH_4Cl	cloruro di ammonio
NH_4OH	idrossido di ammonio
OTs	tosilato, para-toluensolfonato
PBr_3	tribromuro di fosforo
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0)
(S,S)-EtDuPhosRh(I)	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benzene (cicloottadiene)rodio(I) trifluorometansolfonato

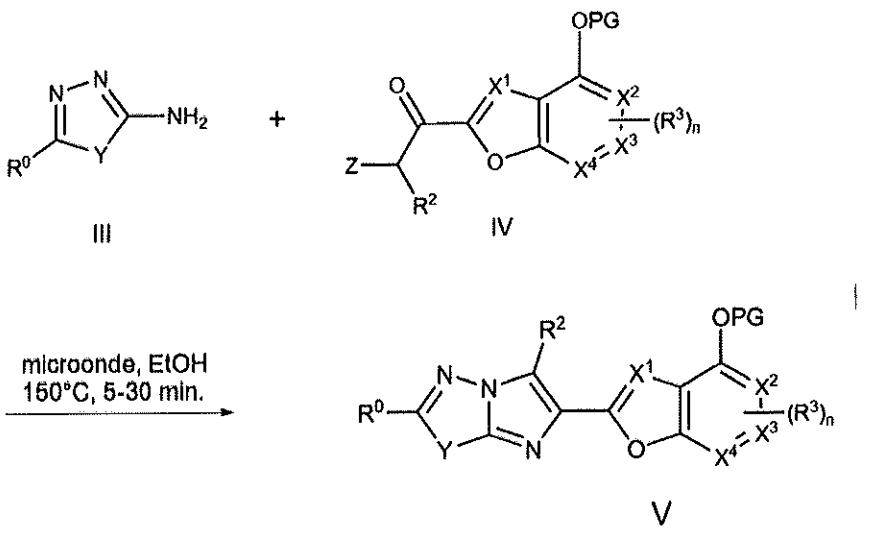
I composti della presente invenzione possono essere preparati in una pluralità di modi che sono noti all'esperto nel ramo della sintesi organica. Come sapranno gli esperti del ramo, i composti della presente invenzione possono essere sintetizzati usando i metodi descritti sotto in combinazione con metodi di sintesi che sono noti nel ramo della chimica organica sintetica, o con loro varianti. I metodi preferiti comprendono, ma senza limitazioni, quelli descritti sotto. Le reazioni vengono condotte in un solvente o in una miscela di solventi che è adatto/a per i reagenti e i materiali

impiegati e che è adatto/a per le trasformazioni da effettuare. Gli esperti nel ramo della sintesi organica sapranno che la funzionalità presente sulla molecola dovrà essere compatibile con le trasformazioni proposte. Talvolta, ciò richiederà di compiere una valutazione per modificare l'ordine dei passaggi di sintesi, o per selezionare un particolare schema procedurale a discapito di un altro, allo scopo di ottenere un composto desiderato dell'invenzione.

Si saprà inoltre che un altro fattore di primaria importanza di cui tenere conto durante la pianificazione di qualunque via di sintesi in questo ramo è la scelta ponderata del gruppo protettivo da usare per proteggere i gruppi funzionali reattivi che sono presenti nei composti descritti in questa invenzione. Un resoconto autorevole che descrive le molte alternative a disposizione del professionista preparato è Wuts et al. (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4ª Edizione, Wiley-Interscience (2006)).

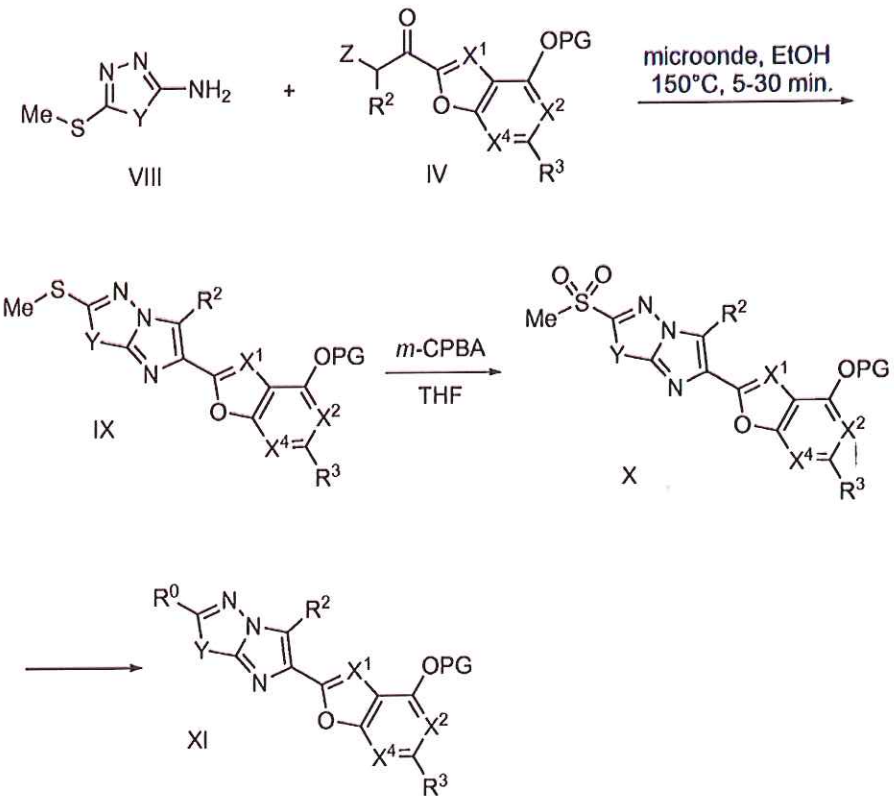
I composti di Formula I di questa invenzione possono essere ottenuti come mostrato nello Schema 1, condensando un'ammina di Formula III con un chetone di Formula IV che contiene un gruppo uscente Z, come bromuro, ioduro o tosilato, e un gruppo protettivo PG, come benzile. I composti delle Formule III e IV sono entrambi disponibili in commercio o possono essere preparati attraverso mezzi noti ad un esperto del ramo. Questa condensazione viene promossa tramite riscaldamento, o termicamente o, preferibilmente, mediante irraggiamento con microonde. Il gruppo protettivo può essere rimosso attraverso metodi noti nel ramo, come BCl_3 a -78°C in presenza di pentametilbenzene. La successiva alchilazione con l'uso di un alcool VI in condizioni di Mitsunobu o di un bromuro VII in presenza di una base, come carbonato di potassio, fornisce i composti di Formula I. Gli alcool VI e i bromuri e VII sono disponibili in commercio o possono essere preparati attraverso metodi noti nel ramo.

Schema 1


III
IV
microonde, EtOH
150°C, 5-30 min.
V
1) deprotezione
2) alchilazione con
VI
o
VII
I

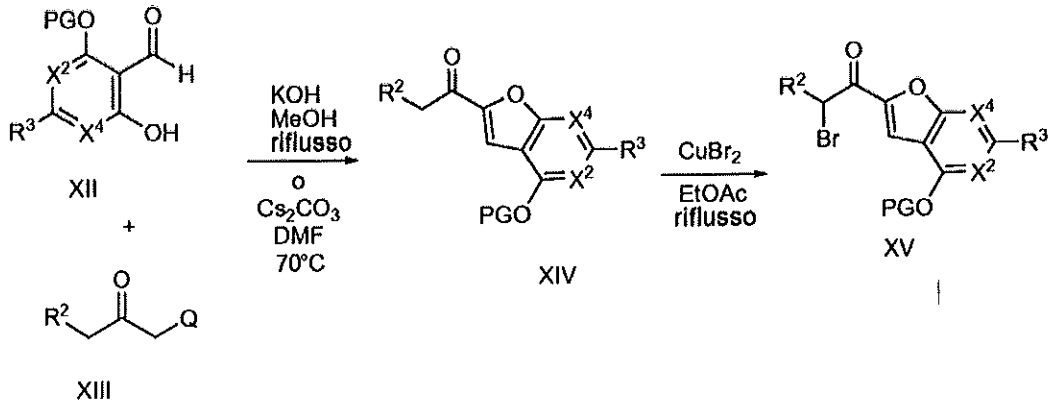
In alternativa, i composti di Formula I possono essere preparati da composti di Formula IX dopo l'attivazione del gruppo tiometile mediante ossidazione in un solfone VII come mostrato nello Schema 2. Ciò permette di introdurre una varietà di nucleofili che agiscono da gruppi R^0, come alcool, tioli e ammine, in presenza di una base, come carbonato di potassio o idruro di sodio, in assenza di un solvente o in un solvente aprotico polare, come dimetilformammide, per dare i composti XI. I Composti XI possono essere convertiti nei composti di Formula I tramite rimozione del gruppo protettivo (PG) e alchilazione come discusso nello Schema 1.

Schema 2



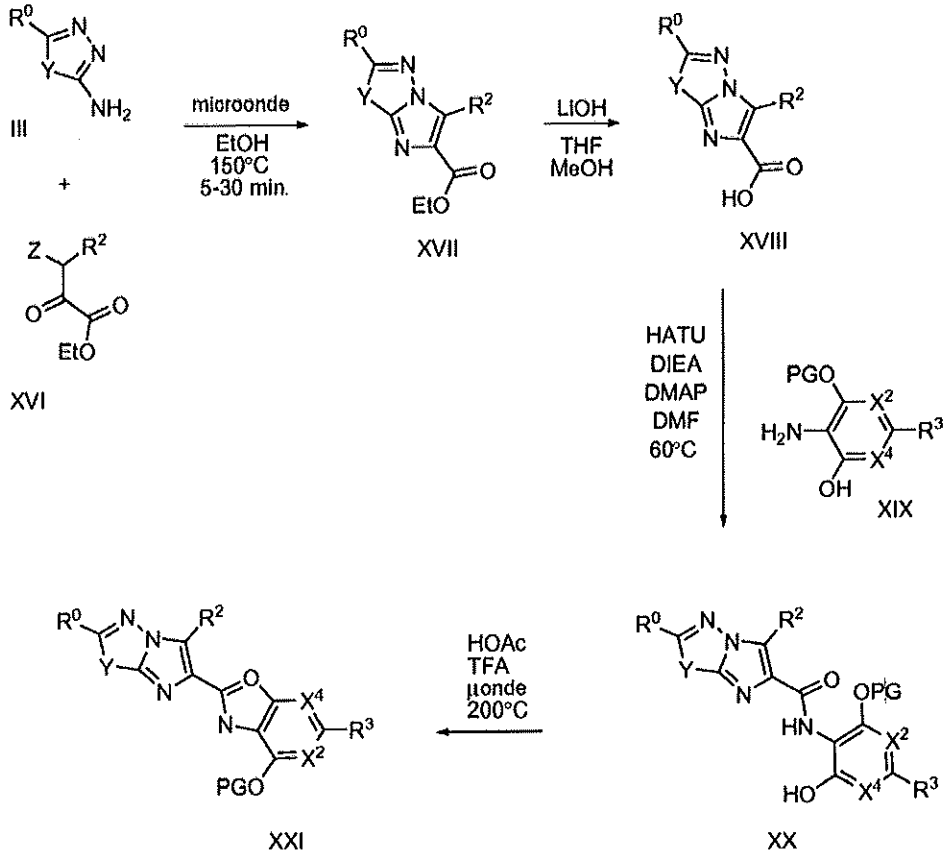
I benzofurani sostituiti che recano sostituenti α-bromochetonici in posizione 2 (XV) possono essere preparati come mostrato nello Schema 3. Le o-idrossi benzaldeidi XII possono essere preparate attraverso metodi noti ad un esperto nel ramo della sintesi organica, e possono essere condensate con chetoni di Formula XIII che recano un gruppo uscente Q, come cloro, bromo o tosilossi, per dare i benzofurani XIV. La bromurazione dei composti di Formula XIV dà luogo ai bromochetoni XV, i quali possono essere condensati con un amminoeterociclo sostituito III secondo lo Schema 1 per dare i composti di Formula I. I bromochetoni XV sono uno specifico sottoinsieme di composti IV nello Schema 1.

Schema 3



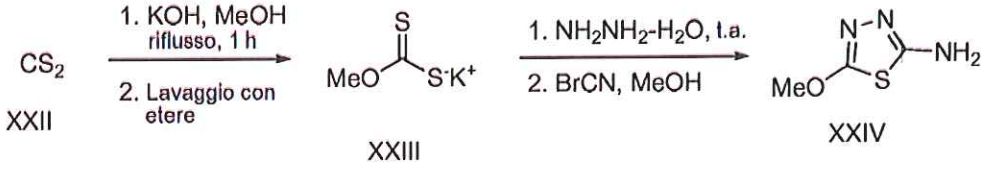
I composti benzossazolici di Formula I possono essere preparati come mostrato nello Schema 4, partendo dall'amminoeterociclo sostituito III e da piruvato esteri di Formula XVI che contengono un gruppo uscente Z, come bromuro, ioduro o tosilato. I composti delle formule III e XVI sono entrambi disponibili in commercio o sono disponibili attraverso mezzi noti all'esperto del ramo. Dopo la condensazione e la saponificazione dell'estere per formare l'acido XVIII, gli amminofenoli di Formula XIX vengono accoppiati per formare le ammidi di Formula XX, le quali possono essere ciclizzate in condizioni di catalisi acida per formare i composti benzossazolici di Formula XXI. Questi possono essere deprotetti e alchilati come mostrato nello Schema 1, fornendo i composti di Formula I.

Schema 4



Gli amminoeterocicli XXIV possono essere preparati da disolfuro di carbonio (XXII) passando per l'intermedio tioxantato XXIII. Questi amminoeterocicli sono utili nella preparazione dei composti di Formula I.

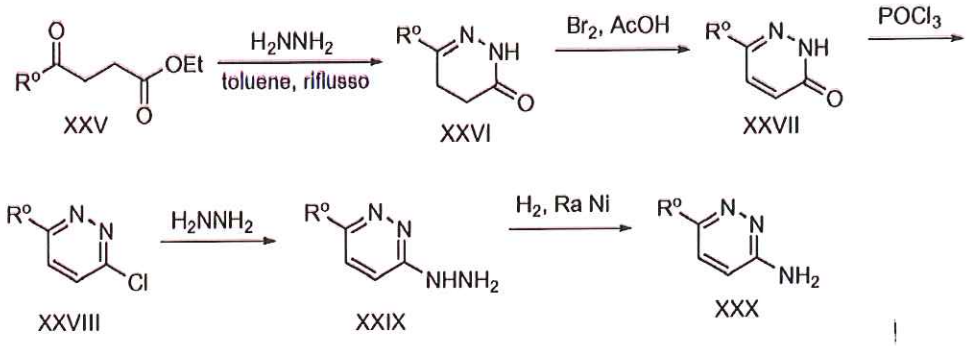
Schema 5



XXII XXIII XXIV

Gli amminoeterocicli XXX, che sono intermedi utili nella preparazione dei composti di Formula I in cui Y = -CH_2CH_2-, possono essere preparati da chetoesteri XXV. Una ciclizzazione con idrazina, seguita da un'ossidazione con bromo, dà i piridazinoni XXVII. Una clorurazione, uno spiazzamento con idrazina e una successiva idrogenazione forniscono gli amminoeterocicli XXX, che sono uno specifico sottoinsieme dei composti III nello Schema I. Di conseguenza, questi amminoeterocicli sono utili per la preparazione di composti di Formula I.

Schema 6



XXV XXVI XXVII XXVIII XXIX XXX

ESEMPI

I seguenti composti dell'invenzione sono stati preparati, isolati e caratterizzati usando i metodi qui divulgati. Essi dimostrano un ambito parziale dell'invenzione e non intendono limitare l'ambito dell'invenzione. Salvo diversa indicazione, nelle procedure sperimentali, i rapporti nelle soluzioni esprimono una relazione volumetrica. Gli spostamenti chimici RMN (δ) sono riportati in parti per milione (ppm). I prodotti sono stati analizzati via HPLC analitica in fase inversa adoperando i seguenti metodi:

Metodo A: Colonna: ZORBAX® XDB-C18, 3,5 micron, 4,6 x 30 mm; fase mobile: A=MeOH:H_2O:TFA (95:5:05), B=MeOH:H_2O:TFA (5:95:05). Grad.: T=0: solv. A 100%; T=2: solv. B 100%; tempo d'arresto: 4 min. Flusso = 3,0 mL/min.

Metodo B: Colonna: Agilent POROSHELL® 120; EC-C18, 2,7 µm; 2,1x30 mm; fase mobile: solv. A: MeOH 5%: H_2O 95% + AcOH 0,1%; solv. B: MeOH 95%: H_2O 5% + AcOH 0,1%; grad.: T=0: solv. A 100%; T=1: solv. B 100%; tempo d'arresto: 4 min. Flusso = 1,0 mL/min.

Metodo C: Colonna Sunfire C18, 3,5 micron (4,6 x 30 mm), eluita a 3 mL/min. con un gradiente di 2 min. da A 100% a B 100% (A: metanolo 5%, acqua 94,95%, TFA 0,05%; B: acqua 5%, metanolo 94,95%, TFA 0,05%, UV 220 nm).

Metodo D: Colonna Eclipse XDB-C18, 3,5 micron (4,6 x 30 mm), eluita a 3 mL/min. con un gradiente di 2 min. da A 100% a B 100% (A: metanolo 5%, acqua 94,95%, TFA 0,05%; B: acqua 5%, metanolo 94,95%, TFA 0,05%, UV 220 nm).

Metodo E: Colonna Eclipse XDB-C18, 3,5 micron (4,6 x 30 mm), eluita a 3 mL/min. con un gradiente di 2 min. da A 100% a B 100% (A: acetonitrile 5%, acqua 94,95%, TFA 0,05%; B: acqua 5%, acetonitrile 94,95%, TFA 0,05%, UV 220 nm).

Metodo F: Colonna ZORBAX® SB-Phenyl, 3,5 micron (4,6x50 mm), eluita a 3 mL/min. con un gradiente di 2 min. da A 100% a B 100% (A: metanolo 5%, acqua 94,95%, TFA 0,05%; B: acqua 5%, metanolo 94,95%, TFA 0,05%, UV 220 nm).

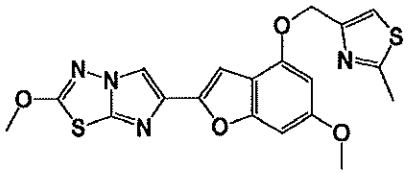
Metodo G: Colonna Waters BEH C18 (2,0 x 50 mm, particelle da 1,7 µm); fase mobile A: metanolo:acqua 5:95 con acetato di ammonio 10 mM; fase mobile B: metanolo:acqua 95:5 con acetato di ammonio 10 mM; temperatura: 40°C; gradiente: mantenimento di 0,5 min. a B 0%, B 0-100% in 4 minuti, poi mantenimento di 0,5 minuti a B 100%; flusso: 0,5 mL/min.

Metodo H: Colonna Waters BEH C18 (2,0 x 50 mm, particelle da 1,7 µm); fase mobile A: acetonitrile:acqua 5:95 con acetato di ammonio 10 mM; fase mobile B: acetonitrile:acqua 95:5 con acetato di ammonio 10 mM; temperatura: 40°C; gradiente: mantenimento di 0,5 min. a B 0%, B 0-100% in 4 minuti, poi mantenimento di 0,5 minuti a B 100%; flusso: 1 mL/min.

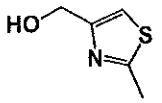
La purificazione dei prodotti via HPLC preparativa in fase inversa è stata effettuata usando il seguente metodo: Metodo A: Colonna: ZORBAX® SB-C18 PrepHT, 5 micron, 21,2 x 100 mm; fase mobile: A=MeOH:H_2O:TFA (5:95:0,05), B=MeOH:H_2O:TFA (95:5:0,05). Grad.: da 0 a 2 min: solvente B 25% isocratico; gradiente di 8 min. di solvente B da 25 a 100%; tempo d'arresto = 15 min. Flusso = 20 mL/min., rilevamento a UV 220 nm.

Esempio 1

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-metiltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

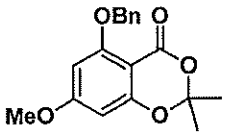


1A. (2-Metiltiazol-4-il)metanolo



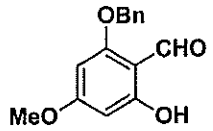
Una soluzione di acido 2-metil-tiazol-4-carbossilico etil estere (1,26 g, 7,36 mmol) in etil etere (10 mL) è stata raffreddata a -78°C e trattata attraverso l'aggiunta a gocce, nel corso di 10 min., di una soluzione di LAH (0,83 g, 21,9 mmol) in THF anidro (30 mL). Dopo 3 ore, a -78°C, la miscela è stata spenta con Na_2SO_4 sat. (circa 20 mL). La miscela è stata lasciata scaldare fino a 22°C, ed è stata estratta con etil etere (4 x 50 mL). Gli estratti combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su $MgSO_4$ anidro e concentrati, dando un olio. Una filtrazione su una compressa di gel di silice (3 x 7 cm) e un'eluizione con etil acetato davano un olio che è stato distillato, rendendo il materiale del titolo (0,664 g, 70%) sotto forma di un olio che cristallizzava. p.e. 60-70°C/0,2 torr. HRMS(ESI) calc. per C_5H_8NOS $[M+H]^+$ m/z 130,0321, trovato 130,0342. ^1H RMN ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 6,99 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 2,98 (s largo, 1H), 2,68 (s, 3H).

1B. 5-(Benzilossi)-7-metossi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]diossin-4-one



Una soluzione di 5-idrossi-7-metossi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]diossin-4-one (30,00 g, 0,134 mol, vedere Kamisuki S. et al., Tetrahedron, 60:5695-5700 (2004) per la preparazione) in N,N-dimetilformammide (400 mL) è stata trattata con carbonato di potassio in polvere anidro (19,41 g, 0,14 mol) aggiunto in un'unica porzione. La miscela risultante è stata agitata sotto vuoto per 10 min., ed è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. La beuta di reazione è stata posta in un bagnomaria (22°C) e trattata con benzil bromuro (24,03 g, 0,14 mol) aggiunto a gocce nel corso di 15 min. La miscela risultante è stata poi agitata a 22°C per 18 h (materiale di partenza completamente scomparso via tlc). Il solido è stato filtrato e lavato con N,N-dimetilformammide. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto vuoto, e l'olio residuo è stato diluito con etil acetato (500 mL) e lavato con acido cloridrico 0,1 N freddo, bicarbonato di sodio saturo e salamoia. Dopo un'essiccazione su solfato di magnesio anidro, l'evaporazione del solvente dava uno sciroppo denso. Una cristallizzazione da etil acetato (50 mL) ed esano (150 mL) dava 35,17 g di 5-(benzilossi)-7-metossi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]diossin-4-one sotto forma di grandi prismi incolori. Una cromatografia delle acque madri su gel di silice (4 x 13 cm, eluizione con toluene - etil acetato 0-5%) dava altri 6,64 g di materiale, per una resa totale di 41,81 g (99%). HRMS(ESI) calc. per $C_{18}H_{19}O_5$ $[M+H]^+$ m/z 315,1227, trovato 315,1386. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (t largo, 1H), 7,36 (t largo, 2H), 7,52 (d largo, 2H).

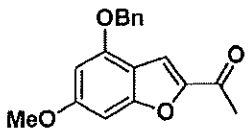
1C. 2-(Benzilossi)-6-idrossi-4-metossibenzaldeide



Una soluzione di 5-(benzilossi)-7-metossi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]diossin-4-one (Esempio 1B, 6,76 g, 21,5 mmol) in diclorometano (120 mL) è stata raffreddata a -78°C e trattata con 43 mL (64,5 mmol) di una soluzione 1,5 M di diisobutilalluminio idruro in toluene, aggiunta a gocce nel corso di 20 min. La miscela risultante è stata poi

agitata a -78°C per 3 h. La miscela di reazione è stata spenta attraverso l'attenta aggiunta di metanolo (5 mL) aggiunto a gocce nel corso di 15 min., seguito da acido cloridrico 1N (50 mL) aggiunto a gocce nel corso di 15 min. Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso e, nel corso di 20 min., sono stati aggiunti altri 150 mL di acido cloridrico 1N. La miscela è stata poi agitata a 22°C per 2 h, ed è stata diluita con diclorometano (400 mL). La fase organica è stata raccolta, e la fase acquosa (pH~1) è stata estratta con diclorometano (3 x 50 mL). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su solfato di magnesio anidro e concentrati sotto vuoto. L'olio residuo è stato diluito con tetraidrofurano (70 mL), trattato con 10 mL di acido cloridrico 0,1 N, e agitato a 20°C per 2 h. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (300 mL), lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto vuoto, dando un olio limpido. Una cromatografia su gel di silice (4 x 13 cm, eluizione con toluene) dava 4,08 g (73% di resa) dell'aldeide del titolo sotto forma di un olio limpido che, lasciato indisturbato, solidificava. LC (Metodo C): 2,237 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{15}H_{15}O_4$ $[M+H]^+$ m/z 259,0965, trovato 259,1153. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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, 5H), 10,15 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

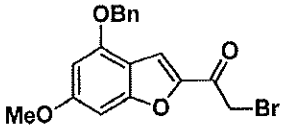
1D. 1-(4-(Benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)etanone



Una soluzione di 2-(benzilossi)-6-idrossi-4-metossibenzaldeide (Esempio 1C, 3,46 g, 13,4 mmol) in N,N-dimetilformammide (50 mL) è stata trattata con carbonato di cesio anidro in polvere (4,58 g, 14,05 mmol) aggiunto in un'unica porzione. La miscela risultante è stata agitata sotto vuoto per 10 min., ed è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. La beuta di reazione è stata posta in un bagnomaria (22°C) e trattata con cloroacetone (1,74 g, 18,7 mmol) aggiunto a gocce nel corso di 5 min. La miscela risultante è stata poi agitata a 22°C per 18 h (completa scomparsa dell'aldeide di partenza via tlc e formazione dell'aldeide alchilata intermedia). Il solido è stato filtrato e lavato con N,N-dimetilformammide. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto vuoto, e l'olio residuo è stato diluito con etil acetato (300 mL) e lavato con acido cloridrico 0,1 N freddo, bicarbonato di sodio saturo e salamoia. Dopo

un'essiccazione su solfato di magnesio anidro, l'evaporazione del solvente dava uno sciroppo denso. Questo sciroppo è stato diluito con tetraidrofurano (50 mL) ed etil acetato (50 mL), trattato con acido p-toluensolfonico monoidrato (0,2 g), e agitato a 20°C per 1 h (una tlc indicava la completa ciclizzazione dell'aldeide alchilata intermedia in benzofurano). La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (300 mL) e lavata con bicarbonato di sodio saturo e salamoia. Dopo un'essiccazione su solfato di magnesio anidro, l'evaporazione del solvente dava uno sciroppo denso. Una cromatografia su gel di silice (4 x 12 cm, eluizione con toluene - etil acetato 2-4%) dava 3,51 g (88% di resa) del benzofurano del titolo sotto forma di un solido giallo. Una ricristallizzazione da etil acetato (10 mL) ed esano (20 mL) dava il materiale del titolo sotto forma di grandi prismi gialli (3,15 g). LC (Metodo D): 2,148 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{18}H_{17}O_4$ $[M+H]^+$ m/z 297,1121, trovato 297,1092. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 1H), 7,34 (t largo, 1H), 7,39 (t largo, 2H), 7,44 (d largo, 2H), 7,55 (d, J = 0,7 Hz,1H).

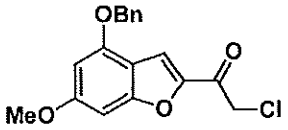
1E. 1-(4-(Benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-bromoetanone



Una beuta a tre colli da 250 mL munita di barra agitatrice magnetica e spurgata con un'atmosfera di azoto è stata caricata con tetraidrofurano anidro (25 mL), seguito da 9,3 mL (9,3 mmol) di una soluzione 1M di litio bis(trimetilsilil)ammide in tetraidrofurano. La miscela è stata raffreddata a -78°C e trattata con una soluzione di 1-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)etanone (Esempio 1D, 2,40 g, 8,1 mmol) in tetraidrofurano (20 mL), aggiunta a gocce nel corso di 10 min. La miscela risultante è stata successivamente agitata a -78°C per 45 min. Poi, nel corso di 5 min., è stato aggiunto a gocce clorotrimetilsilano (1,18 mL, 9,31 mmol), e la soluzione risultante è stata agitata a -78°C per altri 20 min. Il bagno di raffreddamento è stato successivamente rimosso, e la miscela è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente nel corso di 30 min. La miscela di reazione è stata poi spenta aggiungendola ad una soluzione fredda di etil acetato (200 mL), bicarbonato di sodio saturo (30 mL) e ghiaccio. La fase organica è stata rapidamente essiccata su solfato di magnesio anidro (agitazione magnetica) e fatta evaporare sotto vuoto, dando il silil enol etere

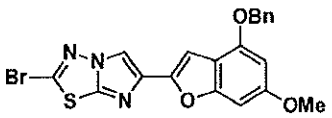
sotto forma di un olio che è stato fatto co-evaporare con toluene (20 mL). Il silil enol etere è stato poi dissolto in tetraidrofurano secco (40 mL), raffreddato a -20°C e trattato con bicarbonato di sodio solido (0,10 g), seguito da N-bromosuccinimmide (1,44 g, 8,1 mmol) aggiunta a piccole porzioni nel corso di 15 min. La miscela di reazione è stata lasciata scaldare a 0°C nel corso di 2 h, ed è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di etil acetato (300 mL) e bicarbonato di sodio saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare, dando un olio arancione. Una cromatografia su gel di silice (4 x 12 cm, eluizione con toluene - etil acetato 0-5%) dava 2,62 g (86% di resa) del bromometilchetone del titolo sotto forma di un solido giallo. Una ricristallizzazione da etil acetato (10 mL) ed esano (20 mL) dava dei prismi gialli (2,30 g). LC (Metodo E): 1,977 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{18}H_{16}BrO_4$ $[M+H]^+$ m/z 375,0226, trovato 375,0277. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 1H), 7,35 (t largo, 1H), 7,40 (t largo, 2H), 7,44 (d largo, 2H), 7,70 (s, 1H).

1EE. 1-(4-(Benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-cloroetanone



Ad una soluzione di 1-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)etanone (Esempio 1D, 50 g, 170 mmol) in THF (500 mL) dentro una beuta con fondo arrotondato a più colli da 1 L sotto un'atmosfera di azoto è stato aggiunto benziltrimetilammonio dicloroiodato (117 g, 169 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a t.a. per 6 h, raffreddata a 0°C e spenta con una soluzione di $NaHCO_3$ al 10%. Lo strato organico è stato lavato con una soluzione di tiosolfato di sodio 1M, acqua e salamoia, ed è stato essiccato su Na_2SO_4 e concentrato sotto vuoto (temperatura bagno <45°C). Il residuo è stato triturato con EtOAc 5% in etere di pet. ed essiccato, ottenendo il clorometilchetone del titolo sotto forma di un solido di colore giallo pallido (48 g, 130 mmol, 78%). 1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) 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.

1F. 6-(4-(Benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



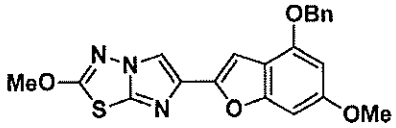
Una miscela di 1-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-bromoetanone (Esempio 1E, 3,00 g, 8,0 mmol) e 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (1,65 g, 9,16 mmol) in isopropanolo (100 mL) è stata riscaldata a 78-80°C per 18 h in una beuta a pressione munita di barra agitatrice magnetica (omogenea dopo 20 min. con successiva formazione di un precipitato dopo 2 h). La miscela raffreddata è stata poi trasferita in cinque fiale per microonde da 20 mL prima di riscaldarla a 150°C per 30 min. in un apparato a microonde. Ciascuna fiala è stata poi diluita con diclorometano (250 mL), lavata con bicarbonato di sodio saturo (25 mL) e salamoia (25 mL), ed essiccata su solfato di magnesio anidro. Le frazioni sono state combinate e concentrate sotto vuoto. Una cromatografia del solido arancione-marrone residuo su gel di silice (4 x 10 cm, eluizione lenta con diclorometano a causa della scarsa solubilità) dava 2,96 g dell'imidazotiadiazolo del titolo contaminato con un po' di 1-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)etanone. Il materiale solido è stato triturato con etil acetato (20 mL), filtrato, lavato con etil acetato (10 ml) ed essiccato sotto vuoto, dando 2,34 g (64% di resa) dell'imidazotiadiazolo del tiolo puro sotto forma di un solido di colore bianco avorio che è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo E): 2,188 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{20}H_{15}BrN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 456,00175, trovato 456,00397. ^1H RMN ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 3,82 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,38 (d, J = 1,67 Hz, 1H), 6,66 (s largo, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,31 (t largo, 1H), 7,38 (t largo, 2H), 7,45 (d largo, 2H), 8,02 (s, 1H).

In alternativa, l'Esempio 1F, 6-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo, è stato preparato nel seguente modo:

Una beuta a tre colli da 1000 mL munita di barra agitatrice magnetica e spurgata con un'atmosfera di azoto è stata caricata con NMP secco (200 mL), seguito da 1-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-cloroetanone (Esempio 1EE, 50 g, 150 mmol) e 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (27,2 g, 151 mmol). La miscela risultante è stata agitata a 80°C per 8 h. Una TLC (diclorometano/etere di pet. 8:2) e una LC/MS mostravano la formazione di un materiale intermedio non ciclizzato (m/z 476), e la miscela di reazione è stata agitata a 120°C per 3 h. La miscela di reazione è stata raffreddata a t.a., spenta con acqua ed estratta con EtOAc (3X). Gli strati organici combinati sono stati lavati con

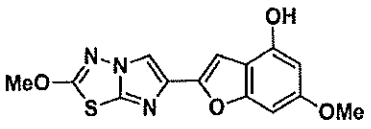
salamoia, essiccati su Na_2SO_4 e concentrati sotto vuoto. Il residuo marrone denso è stata purificato via cromatografia su gel di silice (diclorometano da 0 a 100% in etere di pet.), dando un solido marrone. Questo materiale è stato triturato con EtOAc ed essiccato, ottenendo l'imidazotiadiazolo del titolo (24 g, 50 mmol, 33%) sotto forma di un solido di colore marrone chiaro (vedere la procedura riportata sopra per i dati analitici).

1G. 6-(4-(Benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



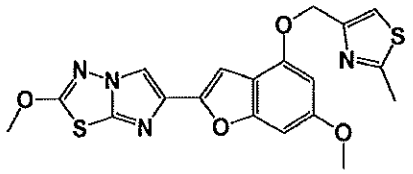
Una soluzione di 6-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo (Esempio 1F, 2,30 g, 5,04 mmol) in una miscela di diclorometano (180 mL) e metanolo (45 mL) è stata trattata a 22°C con 4,2 mL di una soluzione al 25% in peso di metossido di sodio in metanolo (0,2 mmol) aggiunta in un'unica porzione. È stato aggiunto altro metanolo (45 mL), e la miscela è stata agitata per 1 h. La miscela di reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di 25 mL di acido cloridrico 1N, seguiti da 20 ml di bicarbonato di sodio saturo. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta, e il residuo è stato diluito con diclorometano (400 mL), lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio anidro e fatto evaporare sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (3 x 10 cm, eluizione con diclorometano - etil acetato 0-4%) dava 1,70 g (83% di resa) del composto del titolo sotto forma di un solido bianco. Questo materiale è stato ricristallizzato da etil acetato (30 mL per grammo, 80% di recupero), dando degli aghi bianchi. LC (Metodo D): 2,293 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{21}H_{18}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 408,1013, trovato 408,1024. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,31 (t largo, 1H), 7,37 (t largo, 2H), 7,45 (d largo, 2H), 7,81 (s, 1H).

1H. 6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo



Una miscela di 6-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo (Esempio 1G, 1,250 g, 3,06 mmol) e pentametilbenzene (3,17 g, 21,4 mmol) in diclorometano (200 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto un'atmosfera di azoto e poi immediatamente trattata (per evitare che cristallizzasse) con 8 mL (8 mmol) di una soluzione 1M di tricloruro di boro in diclorometano, aggiunta a gocce nel corso di 3 min. La miscela risultante è stata agitata a -78°C per 1 h. La miscela di reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di una soluzione di bicarbonato di sodio (6 g) in acqua (100 mL) che è stata aggiunta in un'unica porzione. Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Il solido formato è stato filtrato e lavato in successione con acqua (50 m) e diclorometano (50 mL). Il panello di filtrazione è stato lasciato in ammollo con etanolo anidro (15 ml), ed è stato poi essiccato per aspirazione. Il solido bianco ottenuto è stato successivamente essiccato sotto vuoto per 24 h, dando 0,788 g (80% di resa) del materiale del titolo puro (>95% via hplc). Il filtrato e i lavaggi combinati sono stati diluiti con diclorometano (600 mL) e agitati in un bagnomaria tiepido fino a rendere limpida la fase organica in assenza di solidi apparenti in sospensione. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di magnesio anidro e rapidamente filtrata mentre ancora tiepida. Il filtrato è stato fatto evaporare, il residuo (prodotto e pentametilbenzene) è stata triturato con toluene (20 mL), e il solido è stato raccolto e lavato con toluene (20 mL), dando 0,186 g (19% di resa, 99% di resa combinata) del materiale del titolo sotto forma di un solido marroncino (>95% via hplc). LC (Metodo E): 1,444 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{14}H_{12}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 318,0543, trovato 318,0578. ^1H RMN (DMSO-d_6, 600 MHz) δ 3,71 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 6,21 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,61 (s largo, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

Esempio 1. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-metiltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo

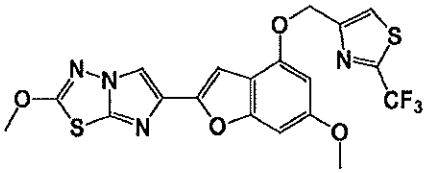


Una miscela di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,100 g, 0,315 mmol) e trifenilfosfina (0,123 g, 0,47 mmol) è stata mantenuta sotto vuoto per 10 minuti. La miscela è

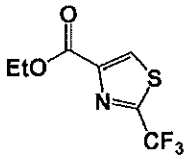
stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto prima di caricarla con THF secco (8 mL) e (2-metiltiazol-4-il)metanolo (Esempio 1A, 0,049 g, 0,38 mmol). La miscela è stata scaldata a 50°C e sonicata per 5 minuti. La miscela raffreddata è stata trattata con una soluzione di DIAD (0,096 g, 0,47 mmol) in THF anidro (2 mL), aggiunta a gocce in tre porzioni nel corso di 20 minuti. Dopo 40 min., la miscela era omogenea, ed è stata agitata a 22°C per 6 h. La miscela di reazione è stata diluita con diclorometano (250 mL), lavata con bicarbonato di sodio sat. e salamoia, ed essiccata su $MgSO_4$ anidro. Un'evaporazione dava un residuo semi-solido che è stato purificato via cromatografia su gel di silice (2,5 x 10 cm, diclorometano/EtOAc 8:2), fornendo il materiale del titolo (0,103 g, 76%) sotto forma di cubi bianchi. LC (Metodo A): 2,224 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{19}H_{17}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 429,0686, trovato 429,0605. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 2

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



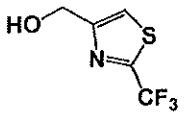
2A. Etil 2-(trifluorometil)tiazol-4-carbossilato



Una miscela di 2,2,2-trifluoroacetammide (7,12 g, 63 mmol) e reagente di Lawesson (15,3 g, 37,8 mmol) in THF (60 mL) è stata riscaldata a riflusso per 18 ore. La reazione è stata poi raffreddata a t.a. e trattata con etil bromopiruvato (8,0 mL, 63 mmol). Dopo averla agitata a riflusso per altre 18 ore, la reazione è stata concentrata sotto vuoto e diluita con etil acetato. Questa miscela è stata lavata con acqua (1X) e salamoia (1X), essiccata su solfato di

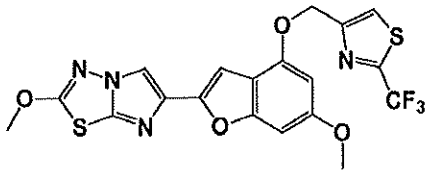
magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (8X11 cm, toluene, poi una seconda volta con 120 g di gel di silice, esano/etil acetato), dando il materiale del titolo (4,47 g, 32%) sotto forma di un solido di colore giallo pallido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,37 (s, 1H), 4,45 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 1H).

2B. (2-(Trifluorometil)tiazol-4-il)metanolo



L'etil 2-(trifluorometil)tiazol-4-carbossilato (Esempio 2A, 1,50 g, 6,66 mmol) è stato fatto reagire come descritto nell'Esempio 1A, rendendo il materiale del titolo desiderato (0,95 g, 78%) sotto forma di un olio limpido dopo una distillazione (p.e.: 55-65°C/0,2 torr). ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,47 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,25 (s largo, 1H).

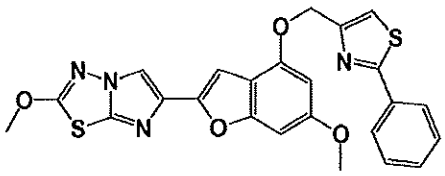
Esempio 2. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



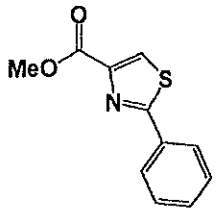
Il 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,100 g, 0,315 mmol) e il (2-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanolo (Esempio 2B, 0,075 g, 0,409 mmol) sono stati fatti reagire come descritto nell'Esempio 1, rendendo il materiale del titolo (0,070, 46%) dopo una cristallizzazione in AcOEt. LC (Metodo B): 2,448 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{19}H_{14}F_3N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 483,0403, trovato 483,0411. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 3

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

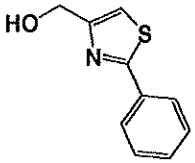


3A. Metil 2-feniltiazol-4-carbossilato



Una soluzione di benzotioammide (4,0 g, 29,2 mmol) in THF (80 mL) è stata trattata a gocce con metil bromopiruvato (7,6 g, 39 mmol) e riscaldata a riflusso per 18 ore. La reazione è stata poi concentrata sotto vuoto, diluita con etil acetato, lavata con acqua (1x) e salamoia (1x), ed essiccata su solfato di magnesio anidro. Il residuo ottenuto dopo una concentrazione è stata purificato via cromatografia su gel di silice (4,5 x 11 cm, AcOEt/toluene 20%) prima di sottoporlo ad una seconda purificazione con AcOEt 20%/esano. Il materiale del titolo è stato ottenuto sotto forma di un olio giallo (5,25, 77%) dopo una concentrazione. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

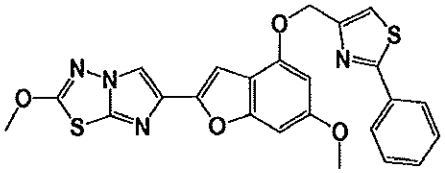
3B. (2-Feniltiazol-4-il)metanolo



In una beuta da 250 mL con fondo arrotondato, il metil 2-feniltiazol-4-carbossilato (Esempio 3A, 1,50 g, 6,43 mmol) è stata dissolto in etil etere (40 mL). La soluzione è stata raffreddata a -78°C e trattata a porzioni con idruro di litio-alluminio (0,75 g, 19,76 mmol) nel corso di 20 minuti. Dopo averla agitata a -78°C per 3,5 ore, la reazione è stata

trattata con 20 mL di una soluzione satura di Na_2SO_4. La reazione è stata lasciata raggiungere t.a., ed è stata diluita con etil acetato, lavata con HCl 1N (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (3 x 12 cm, etil acetato 30%/diclorometano), dando un olio di colore giallo pallido (1,06 g) che è stato poi distillato (da bulbo a bulbo, p.e.: 110-120°C/0,2 torr), fornendo il materiale del titolo (0,88 g, 72%) sotto forma di un olio limpido. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7,95-7,90 (m, 2H) 7,45-7,40 (m, 3H) 7,16 (s, 1H) 4,82 (s, 2H) 2,34 (s largo, 1H).

Esempio 3. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo

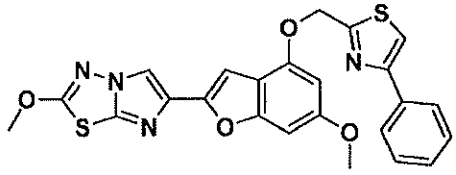


In una beuta da 200 mL munita di imbuto di addizione, una miscela di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,800 g, 2,52 mmol), trifenilfosfina (0,992 g, 3,78 mmol) e (2-feniltiazol-4-il)metanolo (Esempio 3B, 0,555 g, 2,90 mmol) è stata mantenuta sotto vuoto per dieci minuti. La miscela è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto, ed è stata caricata con tetraidrofurano secco (60 mL, distillato su idruro di litio-alluminio). La soluzione è stata scaldata a ~50°C e poi sonicata per 5 min. La miscela eterogenea raffreddata è stata successivamente trattata a 22°C con una soluzione di diisopropil azodicarbossilato (0,663 g, 3,28 mmol) in tetraidrofurano (15 mL), aggiunta a gocce nel corso di 2,5 h. Al termine dell'aggiunta, la reazione era omogenea (colore giallo pallido). La miscela è stata successivamente agitata per altre 2,5 h (per un totale di 5 h). La miscela di reazione è stata poi diluita con diclorometano (400 mL), lavata con bicarbonato di sodio saturo (20 mL) e salamoia, ed essiccata (solfato di magnesio anidro). Un'evaporazione dava un solido bianco che è stato cromatografato su gel di silice (3 x 12 cm, eluizione con diclorometano - etil acetato da 98,5:1,5 a 97:3). Le frazioni sono state raccolte e fatte evaporare, dando il composto desiderato (1,40 g) sotto forma di un solido bianco contaminato con idrazide via tlc. Una cristallizzazione in etil acetato (40 mL) dava il materiale del titolo puro (0,838 g, 68%) sotto forma di un solido bianco. Le acque madri (0,475 g) sono state cromatografate su gel di silice (3 x 12 cm, eluizione con diclorometano -

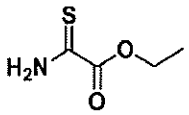
etil acetato da 98,5:1,5 a 97:3), dando un'ulteriore quantità del composto desiderato (0,160 g, 13%, 81% in totale) sotto forma di un solido bianco dopo una cristallizzazione da etil acetato (30 mL). LC (Metodo C): 2,480 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{24}H_{19}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 491,0842, trovato 491,0865. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 4

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((4-feniltiazol-2-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

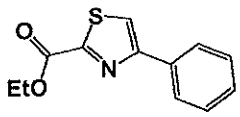


4A. Etil 2-ammino-2-tiossoacetato



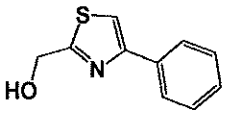
Una soluzione di etil 2-ammino-2-ossoacetato (5,00 g, 42,7 mmol) in tetraidrofurano (150 mL) è stata trattata con reagente di Lawesson polverizzato (mortaio e pestello) (9,50 g, 23,49 mmol), e la soluzione limpida arancione risultante è stata riscaldata a riflusso (temperatura bagno 85°C) per 4 h (il prodotto formato con il valore Rf più alto via TLC conteneva un po' di materiale di partenza residuo). La miscela raffreddata è stata concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato diluito con etil acetato (400 mL), lavato con bicarbonato di sodio saturo e salamoia, ed essiccato su solfato di magnesio anidro. Un'evaporazione dava un solido arancione che è stato cromatografato su gel di silice (3 x 10 cm, eluizione con toluene - etil acetato 9:1), fornendo il materiale del titolo (3,189 g, 56%) sotto forma di un solido giallo. LC (Metodo C): 0,816 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,38 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 7,69 (s largo, 1H) 8,24 (s largo, 1H).

4B. Etil 4-feniltiazol-2-carbossilato



Una miscela di 2-bromo-1-feniletanone (1,790 g, 8,99 mmol) ed etil 2-ammino-2-tiossoacetato (Esempio 4A, 1,20 g, 9,01 mmol) in benzene (80 mL) ed etanolo (10 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h. La miscela è stata riscaldata a 80°C per 1 h. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta, e il residuo è stato ripartito tra etil acetato (300 mL) e bicarbonato di sodio acquoso saturo (100 mL). La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. L'olio limpido residuo è stato cromatografato su gel di silice (4 x 10 cm, eluizione con toluene-etil acetato 0-2-4%), dando un olio giallo (1,588 g). Questo è stato distillato sotto vuoto (p.e.: 105-115°C/0,1 torr, distillazione da bulbo a bulbo, temperatura del bagno d'aria), fornendo il materiale del titolo (1,409 g, 67%) sotto forma di uno sciroppo di colore giallo pallido che, lasciato indisturbato, solidificava in un solido pressoché incolore. LC (Metodo C): 2,009 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{12}H_{12}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 234,0583, trovato 234,0597. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

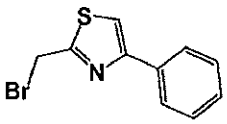
4C. 2-(Idrossimetil)-4-feniltiazolo



Una soluzione di etil 4-feniltiazol-2-carbossilato (Esempio 4B, 1,300 g, 5,57 mmol) in dietil etere (60 mL) dentro una beuta da 500 mL sotto un'atmosfera di azoto è stata raffreddata a -40°C (bagno di ghiaccio secco - acqua - cloruro di calcio) e trattata con $LiAlH_4$ solido (0,40 g, 10,54 mmol) aggiunto in un'unica porzione. La miscela è stata agitata a -40°C nel corso di 2,5 h. La reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta a gocce di etil acetato (1 mL) e acqua (0,4 mL), seguiti da idrossido di sodio acquoso al 15% (0,4 mL) e acqua (1,2 mL). Il bagno è stato poi rimosso, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 50 min. Il solido formato è stato filtrato e lavato con etere (50 mL). Il filtrato e il lavaggio combinati sono stati lavati con salamoia (20 mL) ed essiccati su solfato di magnesio anidro.

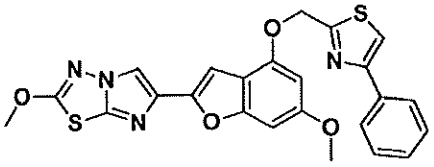
Un'evaporazione dava un olio giallo che è stato purificato via cromatografia su gel di silice (2,5 x 8 cm, eluizione con toluene - etil acetato 9:1 da 8:2 a 7:3). L'olio di colore giallo chiaro risultante (0,931 g) è stata poi distillato sotto vuoto (p.e.: 105-110°C/0,1 torr, da bulbo a bulbo, temperatura del bagno d'aria), fornendo il materiale del titolo (0,918 g, 86%) sotto forma di uno sciroppo incolore. LC (Metodo C): 1,672 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{10}H_{10}NOS$ $[M+H]^+$ m/z 192,0478, trovato 192,0508. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 2,90 (t largo, 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-feniltiazolo



Una soluzione di (4-feniltiazol-2-il)metanolo (Esempio 4C, 0,530 g, 2,77 mmol) in diclorometano (10 mL) è stata raffreddata a 0°C (bagno di ghiaccio) e trattata con PBr_3 (0,118 mL, 1,247 mmol) aggiunto a gocce nel corso di 2 min. Si formava immediatamente una gomma bianca pesante. Dopo 10 min., il bagno è stato rimosso, e la soluzione è stata agitata a 22°C per 4 h. La miscela di reazione è stata spenta con ghiaccio (~10 g) e versata in una miscela di etil acetato (150 mL) e bicarbonato di sodio saturo (50 mL). La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo solido è stato cromatografato su gel di silice (2,5 x 6 cm, eluizione con toluene), dando il materiale del titolo (0,561 g, 80%) sotto forma di un olio di colore giallo chiaro che, in frigorifero, solidificava in un solido di colore giallo pallido. LC (Metodo C): 2,062 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{10}H_9BrNS$ $[M+H]^+$ m/z 253,9634, trovato 253,9655. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

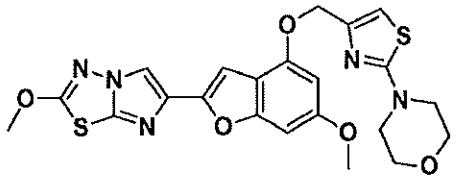
Esempio 4. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((4-feniltiazol-2-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo



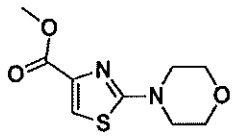
Una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) e 2-(bromometil)-4-feniltiazolo (0,128 g, 0,504 mmol) in N,N-dimetilformammide (3 mL) è stata mantenuta sotto vuoto (10 mbar) per 5 minuti. La beuta è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto, ed è stata addizionata con carbonato di potassio anidro appena polverizzato (mortaio e pestello) (0,105 g, 0,756 mmol) in un'unica porzione. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente con alcune brevi raffiche di sonicazione (~1 min.) per 1 ora. Dopo 10 min., la miscela eterogenea diventava pressoché omogenea (fatta eccezione per il carbonato di potassio), e iniziava nuovamente a precipitare in un solido di colore crema. La miscela di reazione è stata spenta con acido cloridrico 1N (2 mL) prima di ripartirla tra diclorometano (150 mL) e bicarbonato di sodio saturo (20 mL). La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo, un solido di colore giallo pallido, è stato cromatografato su gel di silice (2,5 x 6 cm, eluizione con diclorometano-etil acetato 0-2-5%), dando il materiale del titolo (0,116 g, 94%) sotto forma di un solido di colore giallo pallido. Una cristallizzazione in etil acetato (12 mL) forniva il materiale del titolo (0,086 g) sotto forma di un solido di colore giallo pallido. LC (Metodo C): 2,474 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{24}H_{19}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 491,0842, trovato 491,0864. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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 (d largo, 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).

Esempio 5

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina

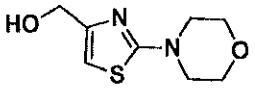


5A. Metil 2-morfolinotiazol-4-carbossilato



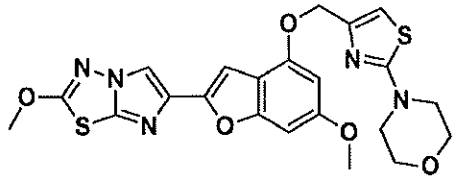
Una soluzione di metil 2-bromotiazol-4-carbossilato (0,20 g, 0,901 mmol) in THF (10 mL) è stata trattata con morfolina (0,17 mL, 1,94 mmol) e posta a riflusso per 18 h. La reazione è stata poi diluita con etil acetato, lavata con $NaHCO_3$ sat. (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (2,5 x 10 cm, AcOEt 50%/CH_2Cl_2), dando il materiale del titolo (0,192 g, 92%) sotto forma di un solido giallo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,44 (s, 1H) 3,82 (s, 3H) 3,75 (m, 4H) 3,45 (m, 4H).

5B. (2-Morfolinotiazol-4-il)metanolo



Una soluzione di metil 2-morfolinotiazol-4-carbossilato (0,76 g, 3,33 mmol) in etil etere (20 mL) è stata trattata a porzioni, nel corso di 10 min., con idruro di litio-alluminio (0,38 g, 10,01 mmol). Dopo averla agitata a -78°C per 4 ore, la miscela è stata lentamente trattata con etil acetato (10 mL) e Na_2SO_4 sat. (20 mL). La miscela è stata lasciata scaldare fino a t.a., ed è stata diluita con etil acetato, lavata con $NaHCO_3$ sat. (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (3 x 10 cm, da AcOEt 25%/CH_2Cl_2 ad AcOEt 100%), dando il materiale del titolo sotto forma di un solido beige (0,458 g) che è stato poi distillato (da bulbo a bulbo, 135-145°C/0,2 torr), rendendo il prodotto desiderato (0,455 g, 68%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 0,873 min. HRMS(ESI) calc. per $C_8H_{13}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 201,07, trovato 201,2. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

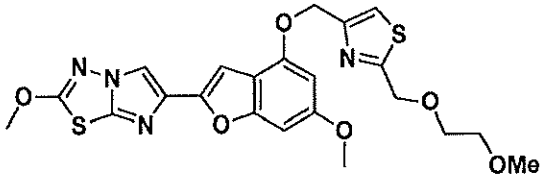
Esempio 5. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)morfolina



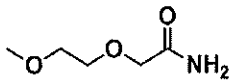
Ad una beuta con fondo arrotondato da 25 mL sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,10 g, 0,315 mmol), trifenilfosfina (0,124 g, 0,473 mmol) e (2-morfolinotiazol-4-il)metanolo (Esempio 5B, 0,086 g, 0,429 mmol), e la miscela è stata spurgata sotto vuoto e azoto. È stato poi aggiunto tetraidrofurano (8 mL), e la miscela è stata trattata con DIAD (0,083 g, 0,410 mmol) in tetraidrofurano (10 mL). La miscela è stata agitata a 22°C per 1 ora e diluita con etil acetato. Essa è stata lavata con $NaHCO_3$ sat. (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna su gel di silice (2,5 x 10 cm, etil acetato 40% in CH_2Cl_2), e il residuo ottenuto dopo una concentrazione è stato cristallizzato in etil acetato, dando il materiale del titolo sotto forma di cristalli (0,083 g, 53%) e di un solido amorfo impuro dall'acqua madre (0,169 g). LC (Metodo F): 2,466 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{22}H_{22}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 500,1057, trovato 500,1075. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 6

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-((2-metossietossi)metil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

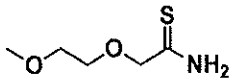


6A. 2-(2-Metossietossi)acetammide



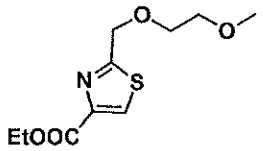
Una soluzione di acido 2-(2-metossietossi)acetico (5,0 g, 37,3 mmol) in CH_2Cl_2 (50 mL) è stata trattata con ossalil cloruro (9,5 mL, 109 mmol) e DMF (2 gocce), e la reazione è stata agitata per 3 ore. Dopo un'evaporazione sotto vuoto, il residuo è stato fatto co-evaporare con CH_2Cl_2 (2x) prima di dissolverlo in THF (10 mL) e trattarlo a gocce con una miscela di idrossido di ammonio (12 mL), THF (25 mL) e acqua (10 mL) per 5 min. La reazione è stata poi agitata prima a 0-5°C per 30 min. e poi a 22°C per 1 h. La reazione è stata diluita con CH_2Cl_2, lavata con acqua (1x), HCl 1N (1x), $NaHCO_3$ sat. (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Poiché il prodotto appariva solubile in acqua, la fase acquosa è stata fatta evaporare sotto vuoto, ed è stata estratta con CH_2Cl_2 (5x 200 mL), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata, dando il materiale del titolo (3,59 g, 72%) sotto forma di un olio che solidificava. Questo è stato distillato (da bulbo a bulbo, 105-115°C/0,2 torr), fornendo il prodotto desiderato puro (3,39 g) sotto forma di un olio limpido che solidificava in un solido bianco. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,93 (s molto largo, 1H), 5,43 (s molto largo, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,66 - 3,70 (m, 2H), 3,53 - 3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

6B. 2-(2-Metossietossi)etantioammide



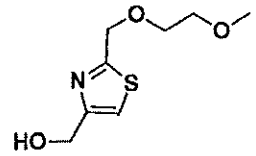
Una soluzione di 2-(2-metossietossi)acetammide (Esempio 6A, 3,39 g, 25,5 mmol) in THF (40 mL) è stata trattata con reagente di Lawesson (6,55 g, 16,19 mmol), e la reazione è stata posta a riflusso per 18 ore. La reazione è stata poi lasciata raffreddare a t.a., ed è stata concentrata sotto vuoto, diluita con etil acetato e lavata con $NaHCO_3$ sat. (1x) e salamoia (1x). Le fasi acquose sono state estratte con etil acetato (2 x 200 mL), e gli estratti organici sono stati essiccati su solfato di magnesio anidro, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (3,5 x 11 cm, AcOEt 30%/CH_2Cl_2), dando il materiale del titolo (3,26 g, 86%) sotto forma di un olio giallo. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,58 (s molto largo, 1H), 7,50 (s molto largo, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,66 - 3,69 (m, 2H), 3,53 - 3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

6C. Etil 2-((2-metossietossi)metil)tiazol-4-carbossilato



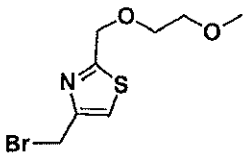
Ad una soluzione di 2-(2-metossietossi)etantioammide (Esempio 6B, 3,26 g, 21,85 mmol) in etanolo (60 mL) è stato aggiunto a gocce etilbromopiruvato (3,7 mL, 29,5 mmol), e la miscela è stata posta a riflusso per 18 ore. La reazione è stata poi concentrata sotto vuoto, diluita con etil acetato, lavata con acqua (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (3,5 x 10 cm, etil acetato 30%/CH_2Cl_2), dando il materiale del titolo (4,36 g, 81%) sotto forma di un olio. LC (Metodo F): 1,791 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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-Metossietossi)metil)tiazol-4-il)metanolo



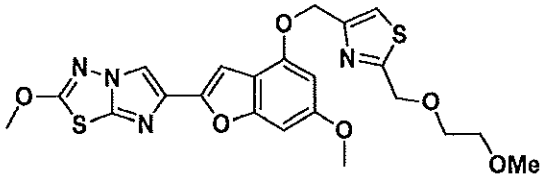
Ad una soluzione di etil 2-((2-metossietossi)metil)tiazol-4-carbossilato (Esempio 6C, 2,27 g, 9,25 mmol) in etere (50 mL) è stato aggiunto a porzioni, nel corso di 10 min. a -78°C, idruro di litio-alluminio (1,06 g, 27,9 mmol). La reazione è stata poi agitata a -78°C per 1 ora. Alla reazione è stato poi aggiunto etil acetato (10 mL), seguito da acqua (20 mL), e la reazione è stata lasciata raggiungere t.a. La miscela è stata poi diluita con etil acetato e lavata con HCl 1N (1x) e salamoia (1x). Le fasi acquose combinate sono state estratte con etil acetato (2 x 300 mL), essiccate su solfato di magnesio anidro, filtrate e concentrate. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (3,5 x 10 cm, etil acetato), dando il materiale del titolo (0,357 g, 19%) sotto forma di un olio marrone. LC (Metodo F): 1,791 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,16 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,74 (s largo, 2H), 3,7 - 3,75 (m, 2H), 3,54 - 3,61 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,28 (s largo, 1H).

6E. 4-(Bromometil)-2-((2-metossietossi)metil)tiazolo



Una soluzione di (2-((2-metossietossi)metil)tiazol-4-il)metanolo (0,35 g, 1,72 mmol) in etere (15 mL) è stata trattata con PBr_3 (0,1 mL, 1,06 mmol) a t.a. Si formava un precipitato. Dopo averla agitata a t.a. per 18 ore, la reazione è stata diluita con etil acetato, lavata con $NaHCO_3$ sat. (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (3 x 10 cm, etil acetato 20%/CH_2Cl_2), dando il materiale del titolo (0,233 g, 51%) sotto forma di un olio limpido. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 6. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-((2-metossietossi)metil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

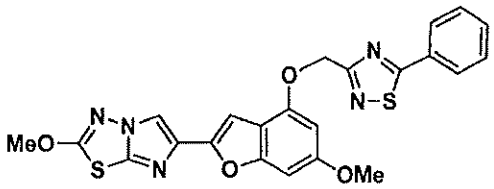


Una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,10 g, 0,315 mmol) e 4-(bromometil)-2-((2-metossietossi)metil)tiazolo (Esempio 6E, 0,10 g, 0,376 mmol) in DMF (5 mL) è stata spurgata sotto vuoto e azoto per 10 minuti. La miscela è stata poi trattata con carbonato di potassio (0,10 g, 0,724 mmol), e la reazione è stata agitata a t.a. per 2,5 ore. La reazione è stata poi diluita con diclorometano, lavata con acqua (1x) e salamoia (1x), essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (2,5 x 10 cm, etil acetato 50%/CH_2Cl_2), dando il materiale del titolo che è stato cristallizzato in etil acetato, fornendo il materiale del titolo desiderato (0,055 g, 35%) accompagnato da un po' di materiale non cristallizzato (9 mg, 6%). LC (Metodo F): 2,476 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{22}H_{23}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z

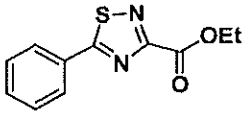
503,1054, trovato 503,1066. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,68 (s largo, 1H), 6,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,74 - 3,77 (m, 2H), 3,58 - 3,61 (m, 2H), 3,39 (s, 3H).

Esempio 7

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

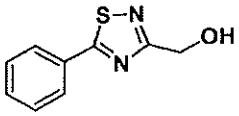


7A. Etil 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-carbossilato



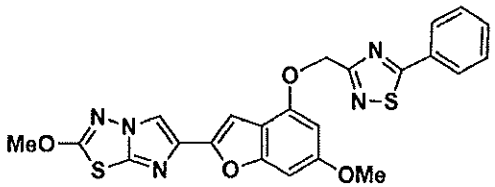
Una miscela di etil 2-osso-1,3,4-ossatiazol-5-carbossilato (pubblicazione US 2005/0096362) (1,5 g, 8,56 mmol) e benzonitrile (4,37 ml, 42,8 mmol) in 1,2-diclorobenzene (15,42 ml, 137 mmol) è stata riscaldata a 160°C per 4 giorni. La reazione è stata poi raffreddata a t.a., e il solvente è stato fatto evaporare riscaldando la reazione a 75°C sotto un vuoto spinto. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (da CH_2Cl_2 100% a EtOAc 3% in CH_2Cl_2), fornendo il materiale del titolo (0,064 g, 3%). LC (Metodo B): 2,021 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{11}H_{11}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 235,0541, trovato 235. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

7B. (5-Fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metanolo



Ad una soluzione di etil 5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-carbossilato (Esempio 7A, 230 mg, 0,982 mmol) in etanolo anidro (3 mL, 51,4 mmol) è stato aggiunto $NaBH_4$ (149 mg, 3,93 mmol) a 0°C. Dopo averla riscaldata a 80°C per 30 min., la miscela di reazione è stata addizionata con HCl 1N (1 mL), e l'etanolo è stato fatto evaporare. Alla reazione è stato aggiunto diclorometano, seguito da salamoia, e questa miscela è stata estratta con diclorometano (3x). Gli strati organici sono stati essiccati su solfato di magnesio anidro e concentrati. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna su gel di silice (da CH_2Cl_2 100% fino a EtOAc 10%/CH_2Cl_2), fornendo il materiale del titolo (25 mg, 13%). LC (Metodo B): 1,858 min. LCMS (APCI) calc. per $C_9H_9N_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 193,04, trovato 193,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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)

Esempio 7. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

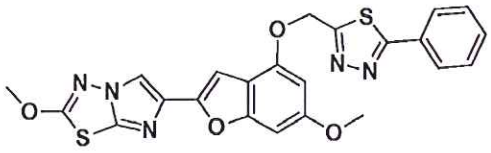


In una beuta sono stati introdotti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 8,25 mg, 0,026 mmol) e (5-fenil-1,2,4-tiadiazol-3-il)metanolo (Esempio 7B, 5 mg, 0,025 mmol), e questa miscela è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2. È stato aggiunto THF secco (4 mL), e questa sospensione risultante è stata addizionata con tri-n-butilfosfina (0,017 mL, 0,065 mmol) e, a gocce attraverso una pompa a siringa nel corso di 2 h, con una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (16,57 mg, 0,065 mmol) in THF anidro (2,5 mL). La sospensione risultante è stata agitata a t.a. per altre 2 ore, al termine delle quali una LC mostrava la completa scomparsa del materiale di partenza. La miscela è stata diluita con EtOAc, lavata con HCl 0,2 N, $NaHCO_3$ acquoso sat. e salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro, filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (da diclorometano 50%/esani a diclorometano 100% a EtOAc 1%/CH_2Cl_2 a EtOAc 7%/CH_2Cl_2) e liofilizzato in MeCN/acqua, dando il materiale del titolo (6,2 mg, 49%). LC (Metodo B): 2,615 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{23}H_{18}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 492,0795, trovato 492,0828. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,00

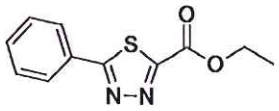
(dd, J = 8,02, 1,37 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,71 - 6,75 (m, 1H), 6,51 (d, J = 1,57 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

Esempio 8

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

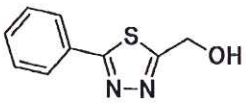


8A. Etil 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carbossilato



Ad una soluzione di etil 2-(2-benzoilidrazinil)-2-ossoacetato (1 g, 4,23 mmol) in THF anidro (5 ml, 61,0 mmol) è stato aggiunto il reagente di Lawesson (1,079 g, 2,67 mmol). La reazione è stata agitata a t.a. per 2 h senza alcuna reazione. La miscela è stata successivamente riscaldata a 50°C e poi riscaldata a riflusso. È stato aggiunto altro reagente di Lawesson (1,079 g, 2,67 mmol) e, dopo 16 h a riflusso, la reazione era completa a metà. La miscela è stata fatta evaporare a secco, e il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (da CH_2Cl_2 50%/esani fino a CH_2Cl_2 100%), fornendo il materiale del titolo (0,35 g, 35%). LC (Metodo B): 2,063 min., LCMS (APCI) calc. per $C_{11}H_{11}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 235,05, trovato 235,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

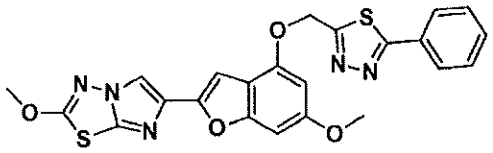
8B. (5-Fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanolo



Ad una soluzione di etil 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carbossilato (350 mg, 1,494 mmol) in metanolo anidro (5 mL, 124 mmol) è stato aggiunto $NaBH_4$ (226 mg, 5,98 mmol) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura

ambiente per 16 h. È stato aggiunto AcOH (2 mL), e la reazione è stata concentrata a secco. Il residuo è stato dissolto in EtOAc, salamoia e acqua, ed è stato estratto con EtOAc (3x). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con $NaHCO_3$ acquoso sat. e salamoia, e sono stati essiccati su solfato di magnesio anidro. Dopo una filtrazione e un'evaporazione, il residuo è stato triturato con etil etere, dando il materiale del titolo sotto forma di un primo raccolto (150 mg, 52%). LC (Metodo B): 2,022 min., LCMS (APCI) calc. per $C_9H_9N_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 193,04, trovato 193,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,92 - 8,03 (m, 2H), 7,44 - 7,59 (m, 3H), 5,14 (d largo, J = 3,90 Hz, 2H), 2,63 (s largo, 1H).

Esempio 8. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

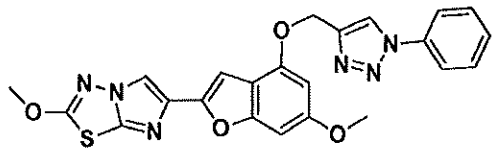


Ad etil 5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-carbossilato (Esempio 8B, 80 mg, 0,252 mmol) e 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 58,2 mg, 0,303 mmol) in una beuta da 200 mL con fondo arrotondato è stato aggiunto benzene, e la miscela è stata sonicata per 30 sec. e concentrata sotto vuoto per rimuovere le tracce di acqua nel materiale di partenza. È stata aggiunta trifenilfosfina (99 mg, 0,378 mmol), e la miscela è stata essiccata su un vuoto spinto per 10 min. È stato aggiunto THF (40 mL), e la miscela è stata sonicata/riscaldata per 5 min. È stato aggiunto a gocce diisopropil azodicarbossilato (68,6 µl, 0,353 mmol) in THF (4 mL) nel corso di circa 1 h, e una LC/MS mostrava che la reazione non era completa. È stato nuovamente aggiunto diisopropil azodicarbossilato (2 gocce), e la miscela è stata diluita in CH_2Cl_2, lavata con $NaHCO_3$ acquoso sat. (1x) e salamoia (1x), essiccata su $MgSO_4$ anidro e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (da CH_2Cl_2 100% fino a EtOAc 15%/CH_2Cl_2), dando un residuo che è stato triturato con MeCN, rendendo il materiale del titolo (36 mg, 29%). LC (Metodo A): 2,901 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 492,0722,

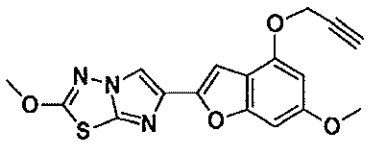
trovato 492,0806. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,96 - 8,02 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 6,48 (d, J = 1,57 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Esempio 9

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

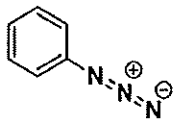


9A. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-(prop-2-in-1-ilossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



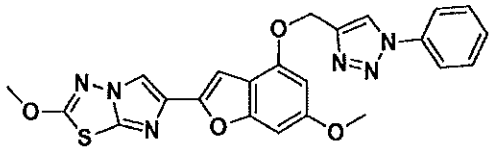
Una soluzione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 205 mg, 0,646 mmol) in THF (10 mL) è stata trattata, a t.a. e sotto un'atmosfera di azoto, con propargil alcool (0,096 mL, 1,615 mmol), tri-n-butilfosfina (0,398 mL, 1,615 mmol) e, a gocce nel corso di un periodo di 25 min., con una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (408 mg, 1,615 mmol) in THF (10 mL). La miscela è stata sonicata in un bagno per 30 min., ed è stata agitata a t.a. per altri 30 min. La miscela è stata poi dissolta in diclorometano (50 mL), lavata con $NaHCO_3$ acquoso sat. e salamoia, ed essiccata ($MgSO_4$). L'evaporazione del solvente dava un solido che è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice ISCO, dando il materiale del titolo (180 mg, 0,507 mmol, 78% di resa). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

9B. Azidobenzene



Una soluzione di anilina (500 mg, 5,37 mmol) in acetonitrile (10 mL, 191 mmol) è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio e trattata con terz.-butil nitrito (680 mg, 6,59 mmol) e, a gocce, con TMS-N_3 (0,713 mL, 5,37 mmol). Il bagno di ghiaccio è stato rimosso, e la miscela è stata agitata per una notte a t.a. sotto N_2. L'acetonitrile è stato fatto attentamente evaporare (NB: anche l'azidobenzene è volatile), e il residuo (750 mg) è stato fatto passare attraverso una compressa di gel di silice (20 g) ed eluito con etere di petrolio (35-55°C). L'evaporazione del solvente dava il materiale del titolo sotto forma di un olio (500 mg, 4,20 mmol, 78% di resa) che, come mostrato via ^{1}H RMN, conteneva ancora alcune tracce di solvente. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,32-7,41 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H).

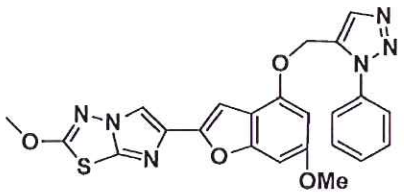
Esempio 9. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Una soluzione di 2-metossi-6-(6-metossi-4-(prop-2-in-1-ilossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (Esempio 9A, 20 mg, 0,056 mmol) e azidobenzene (Esempio 9B, 19 mg, 0,159 mmol) in DMF (4 mL, 51,7 mmol) è stata trattata, a t.a. e sotto un'atmosfera di azoto, con sodio (R)-2-((S)-1,2-diidrossietil)-4-idrossi-5-osso-2,5-diidrofuran-3-olato (8 mg, 0,040 mmol) e solfato di rame(II) pentaidrato (5 mg, 0,020 mmol). Dopo averla agitata per 2 ore (reazione monitorata via HPLC), la miscela è stata diluita con diclorometano (60 mL), lavata con $NaHCO_3$ sat. e salamoia, ed essiccata ($MgSO_4$). Il solvente è stato fatto evaporare, e il residuo solido è stato triturato con acetonitrile (2 x 1 mL) e liofilizzato, dando il materiale del titolo (13 mg, 0,027 mmol, 49% di resa). LC (Metodo A): 2,213 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{23}H_{19}N_6O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 475,1183, trovato 475,1204. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 10

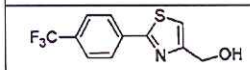
2-Metossi-6-(6-metossi-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

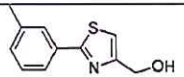
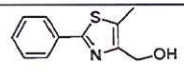


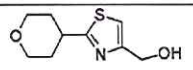
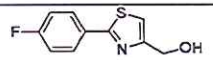
In una fiala per microonde da 5 mL sono stati aggiunti 2-metossi-6-(6-metossi-4-(prop-2-in-1-ilossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (Esempio 9A, 27 mg, 0,076 mmol), azidobenzene (Esempio 9B, 30 mg, 0,252 mmol), DMF anidra (2,5 mL, 32,3 mmol) e $(Cp^*RuCl)_4$ (12 mg) sotto un'atmosfera di azoto. La fiala è stata tappata e riscaldata a 110°C per 20 min. nell'apparato a microonde. Il solvente è stato fatto evaporare, e il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice ISCO, concentrato e triturato due volte con metanolo (2 x 1 mL). Al solido sono stati aggiunti acetonitrile (2 mL) e acqua (4 mL), e la miscela è stata essiccata per congelamento durante un fine settimana, dando il materiale del titolo (5 mg, 10,54 µmol, 14% di resa). LC (Metodo F): 2,480 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{23}H_{19}N_6O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 475,1183, trovato 475,1234. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

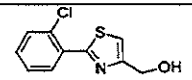
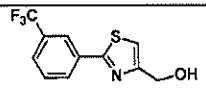
Preparazione degli alcool

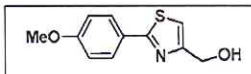
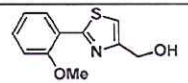
I seguenti alcool sono stati preparati secondo le procedure descritte negli Esempi da 3 a 8.

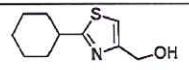
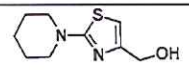
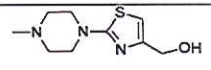
Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	$[M+H]^+$-H_2O calc., m/z	LCMS $[M+H]^+$, m/z	LCMS $[M+H]^+$-H_2O, m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	RMN
	$C_{11}H_8F_3NOS$	260,04	242,04	260,00	242,00	1,943 / A	^1H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 8,07 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,87 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,31 (t, J=5,5 Hz, 1H)

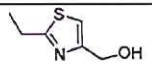
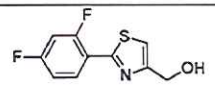
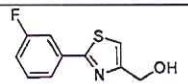
	$C_{11}H_{11}NOS$	206,0634	189,06	206,1	188,1	1,842 / A	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7,78 (s, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 1H), 4,84 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,53 (t, J=6,1 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H)
	$C_{11}H_{11}NOS$	206,0634		206,0674		1,616 / C	^{1}H RMN (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)

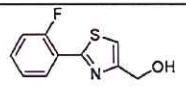
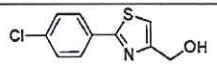
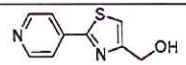
	$C_9H_{13}NO_2S$	200,074		200,077		1,139 / C	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,75 - 1,99 (m, 2H), 1,99 - 2,15 (m, 2H), 2,27 - 2,45 (m, 1H), 3,11 - 3,34 (m, 1H), 3,55 (td, J=11,74, 1,96 Hz, 2H), 4,08 (ddd, J=11,74, 4,11, 1,37 Hz, 2H), 4,76 (d, J=5,87 Hz, 2H), 7,09 (d, J=0,78 Hz, 1H)
	$C_{10}H_8FNOS$	210,04	192,03	210		1,607 / A	^{1}H RMN (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)

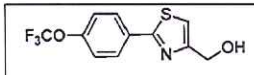
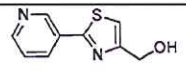
	$C_{10}H_8ClNOS$					1,819 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,15 - 8,2 (m, 1H), 7,45 - 7,5 (m, 1H), 7,3 - 7,41 (m, 3H), 4,85 (d, J=5,9 Hz, 2H), 2,33 (t, J=5,9 Hz, 1H)
	$C_{11}H_8F_3NOS$	260,0351		260,0362		1,987 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,19 (s, 1H), 8,07 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,54 (t largo, 1H), 7,24 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,58 (s largo, 1H)

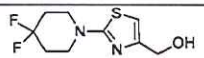
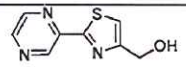
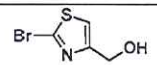
	$C_{11}H_{11}NO_2S$	222,0583		222,0591		1,712 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,86 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,79 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,31 (t, J=6,1 Hz, 1H).
	$C_{11}H_{11}NO_2S$	222,0583		222,0598		1,659 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,36 (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).

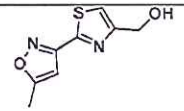
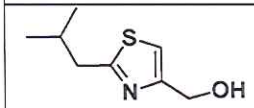
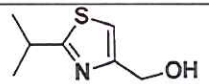
	$C_{10}H_{15}NOS$	198,0947		198,0956		1,829 / F	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,01 (s, 1H), 4,72 (s largo, 2H), 2,91 - 3,0 (m, 1H), 2,56 (s largo, 1H), 2,08 - 2,13 (m, 2H), 1,72 - 1,85 (m, 2H), 1,7 - 1,72 (m, 1H), 1,14 - 1,54 (m, 5H).
	$C_9H_{14}N_2OS$					1,188 / F	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
	$C_9H_{15}N_3OS$	214,1009		214,1012		0,534 / F	^{1}H RMN (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 (s largo, 1H).

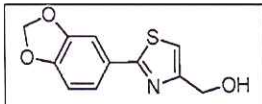
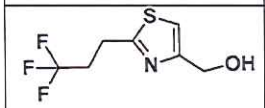
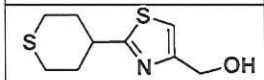
	C_6H_9NOS	144,0478		144,0502		0,803 / C	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (t, J=7,63 Hz, 3H), 2,90 - 3,15 (m, 3H), 4,74 (d, J=5,87 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H)
	$C_{10}H_7F_2NOS$	228,03	210,02	228	210		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,29 (td, J=8,7, 6,5 Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 1H), 6,92 - 7,05 (m, 2H), 4,86 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,32 (t, J=6,1 Hz, 1H)
	$C_{10}H_8FNOS$	210,04	192,03	210	192	1,738 / A	^{1}H RMN (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)

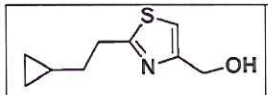
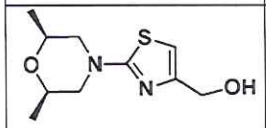
	$C_{10}H_8FNOS$	210,04	192,03	210	192	1,741 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,21 (td, J=7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,11 - 7,24 (m, 2H), 4,82 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,86 (t, J=6,1 Hz, 1H)
	$C_{10}H_8ClNOS$	226,01	208,00	226	208	1,902 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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)
	$C_9H_8N_2OS$	193,04	175,03	193	175	1,248 / B	^{1}H RMN (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 (s largo, 1H)

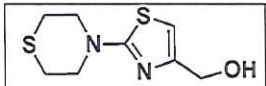
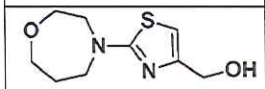
	$C_{11}H_8F_3NO_2S$	276,03	258,02	276	258	2,020 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,98 (dd, J=8,1, 4,8 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 4,84 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,47 (t, J=5,5 Hz, 1H)
	$C_9H_8N_2OS$	193,04	175,03	193		1,152 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,11 (d, J=2,0 Hz, 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)

	$C_9H_{12}F_2N_2OS$	235,07	217,06	235	217	1,293 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,46 (s, 1H), 4,55 (s largo, 2H), 3,66 (dd, J=6,0 Hz, 4H), 2,17 (s largo, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 4H)
	$C_8H_7N_3OS$	194,04	176,03	194	176	1,577 / B	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,43 (d largo, 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_4H_4BrNOS	193,93	175,92		176	1,101 / A	^{1}H RMN (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)

	$C_8H_8N_2O_2S$	197,04	179,03	197	179	1,689 / B	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,32 (s, 1H), 6,57 (d largo, J=0,80 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,52 (d, J=0,78 Hz, 3H)
	$C_8H_{13}NOS$	172,0791		172,0788		1,528 / A	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7,05 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,87 (d, J=7,0 Hz, 2H), 2,39 (s largo, 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	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,04 (s, 1H), 4,75 (s largo, 2H), 3,25 - 3,39 (m, 1H), 2,44 (s largo, 1H), 1 (d, J=6,6 Hz, 6H)

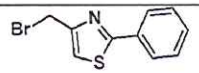
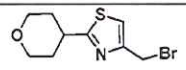
	$C_{11}H_9NO_3S$	236,0376		236,0386		1,900 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6) δ ppm: 7,41 - 7,46 (m, 2H), 7,38 (t, J=1,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 2H), 5,34 (s largo, 1H), 4,59 (s largo, 2H).
	$C_7H_8F_3NOS$	212,0351		212,035		1,484 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,15 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,28 - 3,36 (m, 2H), 3,1 (s largo, 1H), 2,65 - 2,79 (m, 2H).
	$C_9H_{13}NOS_2$	216,0511		216,0516		1,705 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,14 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,27 (s largo, 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).

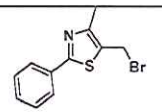
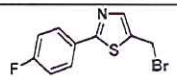
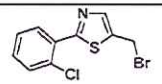
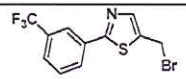
	$C_9H_{13}NOS$	184,0791		184,0787		1,544 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,04 (s, 1H), 4,74 (d, J=5,9 Hz, 2H), 3,09 (t, J=7,9 Hz, 2H), 2,65 (t, J=6,1 Hz, 1H), 1,63 - 1,74 (m, 2H), 0,71 - 0,84 (m, 1H), 0,40 - 0,53 (m, 2H), 0,05 - 0,12 (m, 2H)
	$C_{10}H_{16}N_2O_2S$	229,1005		229,1015		2,013 / B	^{1}H RMN (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)

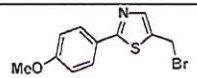
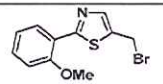
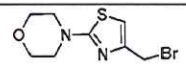
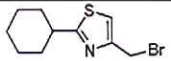
	$C_8H_{12}N_2OS_2$	217,0464		217,0467		1,13 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,42 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,78 - 3,90 (m, 4H), 2,67 - 2,76 (m, 4H), 2,05 - 2,18 (m, 1H)
	$C_9H_{14}N_2O_2S$	215,0849		215,0845		0,93 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,35 (s, 1H), 4,54 (s largo, 2H), 3,83 - 3,89 (m, 2H), 3,76 - 3,81 (m, 4H), 3,68 - 3,76 (m, 2H), 2,47 (s largo,1H), 2,02 -2,10 (m, 2H).

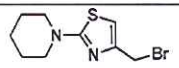
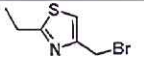
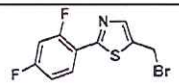
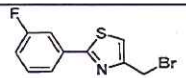
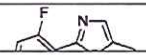
Preparazione dei bromuri

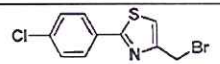
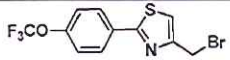
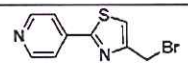
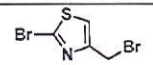
I seguenti bromuri sono stati preparati secondo la procedura descritta nell'Esempio 4.

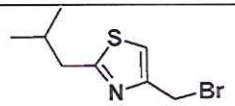
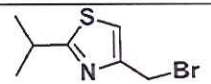
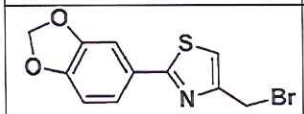
Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	LCMS $[M+H]^+$, m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	RMN
	$C_{10}H_8BrNS$	253,9634	253,9654	2,10 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,65 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 3H), 7,93 - 8,00 (m, 2H)
	$C_9H_{12}BrNOS$	261,9896	261,9903	1,535 / A	^{1}H RMN (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)

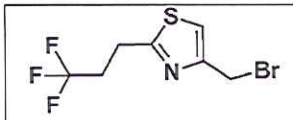
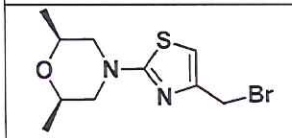
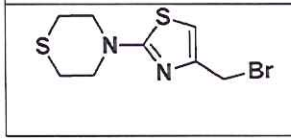
	$C_{11}H_{10}BrNS$			decomposto	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,47 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 7,40 - 7,47 (m, 3H), 7,87 - 7,94 (m, 2H)
	$C_{10}H_7BrFNS$	271,9539	271,9543	2,165 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,88 - 7,97 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,09 - 7,19 (m, 2H), 4,76 (s, 2H).
	$C_{10}H_7BrClNS$				^{1}H RMN (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).
	$C_{11}H_7BrF_3NS$				^{1}H RMN (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).

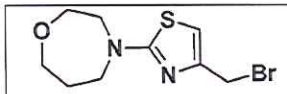
	$C_{11}H_{10}BrNOS$				^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,87 (d, J=8,9 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 6,93 (d, J=8,9 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).
	$C_{11}H_{10}BrNOS$				^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,39 (dd, J=7,8, 2,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,05 - 7,09 (m, 1H), 7,01 (d, J=8,16 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,0 (s, 3H).
	$C_8H_{11}BrN_2OS$	262,9848	262,9864	1,625 / F	^1H RMN (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	^1H RMN (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).

	$C_9H_{13}BrN_2S$	261,0056	261,0067	1,604 / F	^{1}H RMN (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_6H_8BrNS	205,96 207,96	206 208	1,748 / F	^{1}H RMN (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)
	$C_{10}H_6BrF_2NS$	289,94 291,94	290 292	2,134 / A	^{1}H RMN (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)
	$C_{10}H_7BrFNS$	271,95 273,95	272 274	1,986 / A	^{1}H RMN (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)
	$C_{10}H_7BrFNS$	271,95	272	2,082 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,38 -

		273,95	274		7,47 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, J=11,3, 8,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 2H)
	$C_{10}H_7BrClNS$	287,92 289,92	288 290	2,223 / F	^{1}H RMN (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)
	$C_{11}H_7BrF_3NOS$	337,95 339,94	338 340	2,251 / A	^{1}H RMN (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)
	$C_9H_7BrN_2S$	254,96 256,96	255 257	1,828 / B	
	$C_4H_3Br_2NS$	255,84 257,84	256 258	1,813 / B	

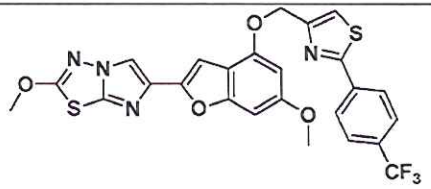
	$C_8H_{12}BrNS$	233,9947	233,996	2,022 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 2,88 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 1H), 1,00 (d, J=6,7 Hz, 6H)
	$C_7H_{10}BrNS$	219,979	219,9792	1,89 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,17 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,28 - 3,38 (m, 1H), 1,41 (d, J=6,7 Hz, 6H)
	$C_{11}H_8BrNO_2S$	297,9532	297,9545	2,185 / A	^{1}H RMN (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).

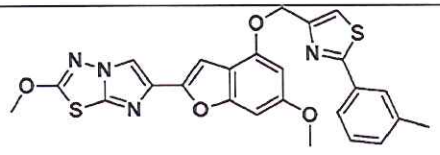
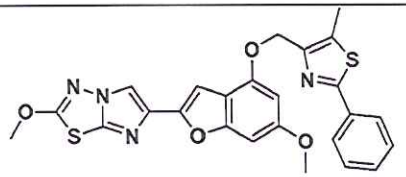
	$C_7H_7BrF_3NS$	273,9507	273,9511	1,918 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,21 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 2H), 2,59 - 2,77 (m, 2H)
	$C_{10}H_{15}BrN_2OS$	291,0161	291,018	1,911 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,58 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,70 - 3,81 (m, 4H), 2,74 (dd, J=12,9, 11,0 Hz, 2H), 1,26 (d, J=6,3 Hz, 6H)
	$C_8H_{11}BrN_2S_2$	278,962	278,9636	1,912 / A	^{1}H RMN (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).

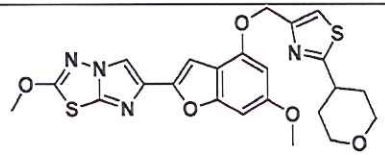
	$C_9H_{13}BrN_2OS$	277,0005	277,0017	1,437 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,53 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,87 - 3,94 (m, 2H), 3,84 - 3,87 (m, 2H), 3,75 - 3,83 (m, 4H), 2,03 - 2,10 (m, 2H).

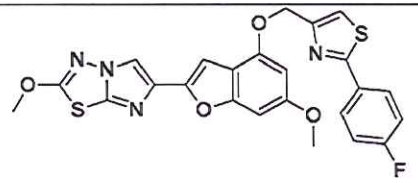
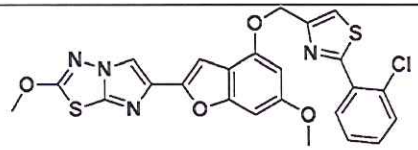
Esempi da 11 a 35

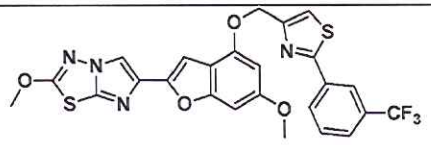
I seguenti Esempi aggiuntivi sono stati preparati, isolati e caratterizzati usando i metodi divulgati di sopra.

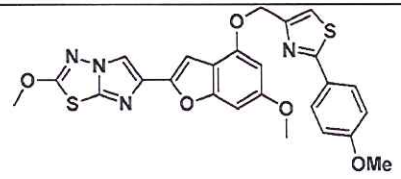
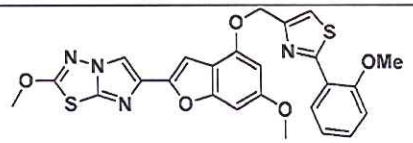
Es.	Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	LCMS $[M+H]^+$, m/z	RMN
11		$C_{25}H_{17}F_3N_4O_4S_2$	559,0716	2,501 / A	559,0725	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 8,10 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 - 6,75 (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)

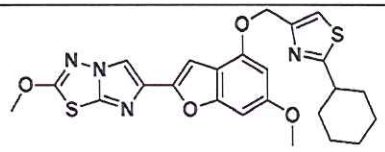
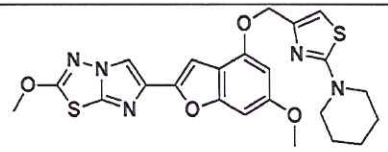
12		$C_{25}H_{20}N_4O_4S_2$	505,0999	2,506 / A	505,1012	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 8,10 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,44 - 7,48 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,71 - 6,75 (m, 1H), 6,48 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,41 (d, J=0,8 Hz, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H)
13		$C_{25}H_{20}N_4O_4S_2$	505,0999	2,498 / C	505,1197	^{1}H RMN (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 (d largo, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 3H), 7,85 (s, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 2H)

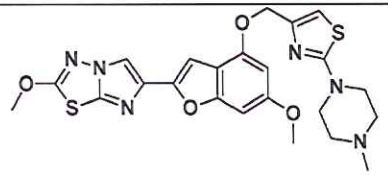
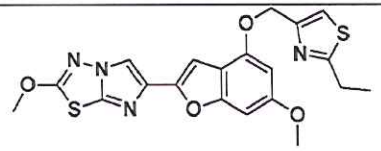
14		$C_{23}H_{22}N_4O_5S_2$	499,1104	2,303 / C	499,1139	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1,82 - 2,02 (m, 2H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 3,21 - 3,35 (m, 1H), 3,56 (td, J=11,74, 1,96 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,44 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,71 (d, J=0,78 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,85 (s, 1H)

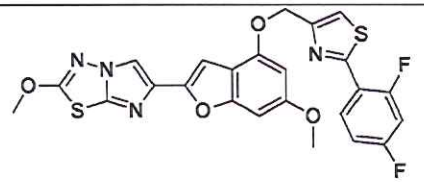
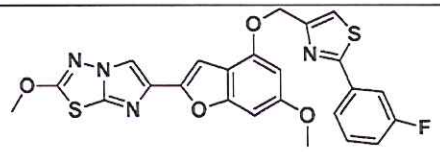
15		$C_{24}H_{17}FN_4O_4S_2$	509,0748	2,637 / B	509,0769	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,9 - 7,97 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,70 (d, J=1,87 Hz, 1H), 6,44 (d, J=1,87 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
16		$C_{24}H_{17}ClN_4O_4S_2$	525,0453	2,502 / A	525,0458	^{1}H RMN (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 (d largo, 1H), 6,46 (d, J=1,88 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

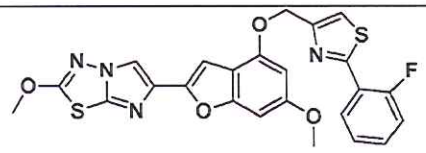
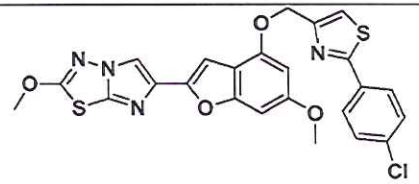
17		$C_{25}H_{17}F_3N_4O_4S_2$	559,0716	2,534 / A	559,0752	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,23 (s largo, 1H), 8,12 (d largo, J=7,9 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d largo, J=7,9 Hz, 1H), 7,57 (t largo, J=7,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d largo, 1H), 6,46 (d, J=1,54 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

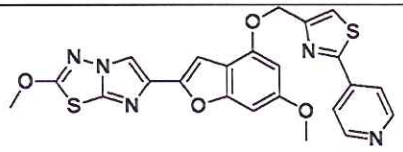
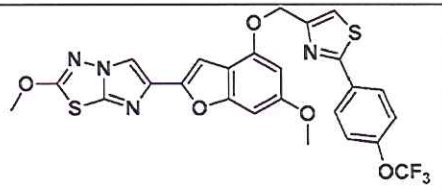
18		$C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$	521,0948	2,451 / A	521,0977	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,86 - 7,90 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,93 - 6,96 (m, 2H), 6,69 (d largo, 1H), 6,45 (d, J=1,7 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
19		$C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$	521,0948	2,460 / A	521,0984	^{1}H RMN (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).

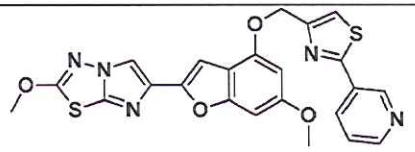
20		$C_{24}H_{24}N_4O_4S_2$	497,1312	2,631 / F	497,1350	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,68 (d largo, 1H), 6,40 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,95 -3,03 (m, 1H), 2,13 - 2,16 (m, 2H), 1,82 - 1,87 (m, 2H), 1,7 - 1,75 (m, 1H), 1,12 - 1,58 (m, 5H).
21		$C_{23}H_{23}N_5O_4S_2$	498,1264	2,409 / F	498,1329	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,68 (s largo, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (s largo, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,43 - 3,46 (m, 4H), 1,60 - 1,68 (m, 6H).

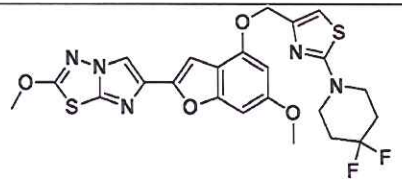
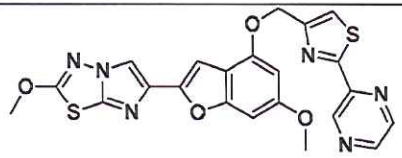
22		$C_{23}H_{24}N_6O_4S_2$	513,1373	2,208 / F	513,1391	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, J=0,8 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,43 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,53 (t, J=1,0 Hz, 4H), 2,54 (t, J=1,0 Hz, 4H), 2,36 (s, 3H).
23		$C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$	443,0842	2,491 / F	443,0796	^{1}H RMN (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)

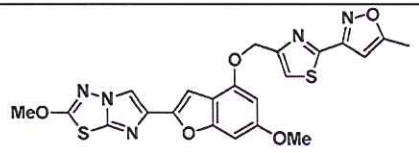
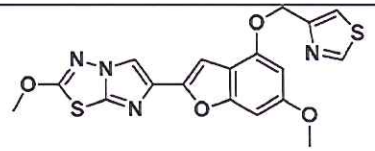
24		$C_{24}H_{16}F_2N_4O_4S_2$	527,0654	2,490 / A	527,0661	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,33 (td, J=8,6, 6,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,93 - 7,06 (m, 2H), 6,72 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
25		$C_{24}H_{17}FN_4O_4S_2$	509,0748	2,475 / A	509,0757	^{1}H RMN (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)

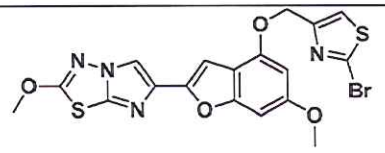
26		$C_{24}H_{17}FN_4O_4S_2$	509,0748	2,477 / A		^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,28 - 8,36 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,38 - 7,46 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,73 (dd, J=2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)
27		$C_{24}H_{17}ClN_4O_4S_2$		2,668 / F		^{1}H RMN (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)

28		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,219 / A	492,0822	^{1}H RMN (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		$C_{25}H_{17}F_3N_4O_5S_2$	575,0665	2,549 / A	575,0691	^{1}H RMN (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		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,344 / A	492,0815	^{1}H RMN (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)

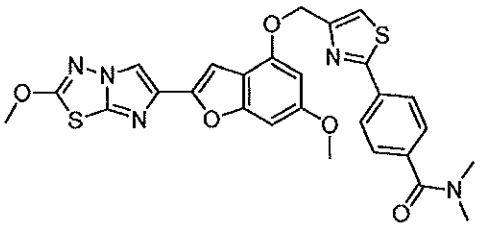
31		$C_{23}H_{21}F_2N_5O_4S_2$	534,1076	2,428 / A	534,1097	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,63 - 3,73 (m, 4H), 2,03 - 2,20 (m, 4H)
32		$C_{22}H_{16}N_6O_4S_2$	493,0747	2,371 / A	493,0750	^{1}H RMN (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		$C_{22}H_{17}N_5O_5S_2$	496,0744	2,330 / A	496,0757	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,53 (d, J=1,17 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,22 (s, 3H), 5,40 (d, J=0,78 Hz, 2H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,56 - 6,63 (m, 1H), 6,73 (dd, J=1,96, 0,78 Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,49 (t, J=0,98 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)
34		$C_{18}H_{14}N_4O_4S_2$	415,0529	2,193 / A	415,0546	^{1}H RMN (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)

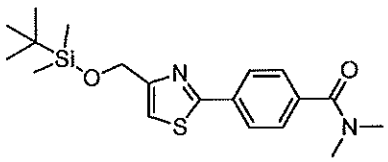
35		$C_{18}H_{13}BrN_4O_4S_2$	494,9614	2,333 / A	494,9620	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3,85 (s, 3H), 4,19 - 4,25 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 1H), 7,86 (s, 1H)

Esempio 36

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide

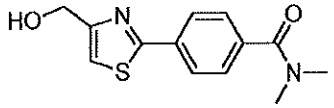


36A. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide



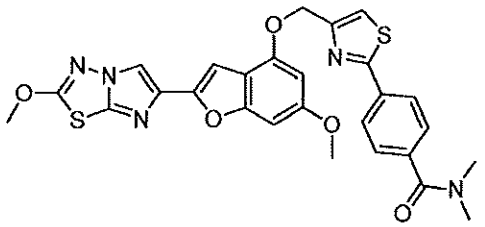
In una beuta a pressione di vetro da 350 mL, una miscela di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)-ossi)-metil)tiazolo (Esempio 37B, 3,00 g, 9,73 mmol) e acido (4-(dimetilcarbamoil)fenil)-boronico (2,82 g, 14,61 mmol) in toluene (90 mL) ed EtOH (30 mL) è stata trattata con Na_2CO_3 2M (6,0 mL, 12,0 mmol), e la miscela eterogenea risultante è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto per 10 min. Questa miscela è stata addizionata con $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0,50 g, 0,61 mmol), e la fiala, chiusa a tenuta, è stata riscaldata a 95°C per 2 h. La miscela di reazione raffreddata è stata poi ripartita tra etil acetato e bicarbonato di sodio saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Lo sciroppo ottenuto, di colore giallo chiaro, è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con etil acetato 0-20%-diclorometano), dando 3,24 g (88%) del materiale del titolo sotto forma di uno sciroppo limpido. LC (Metodo A): 2,401 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 3H), 2,93 (s largo, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

36B. 4-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide



Una soluzione di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide (3,24 g, 8,6 mmol) in tetraidrofurano (150 mL) è stata trattata con trietilammina trifluoridrato (7,0 mL, 43,0 mmol), e la soluzione limpida risultante è stata agitata a 23°C per 18 h. La miscela di reazione è stata poi spenta con bicarbonato di sodio acquoso saturo (100 mL) e agitata per 10 min. La miscela di reazione è stata estratta con diclorometano (3 x 250 mL), e la fase organica combinata è stata lavata con bicarbonato di sodio saturo e salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con etil acetato 50-100%-diclorometano), dando 1,98 g (88%) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 1,762 min. HRMS(ESI) anal. calc. per $C_{13}H_{15}N_2O_2S$ $[M+H]^+$m/z 263,0849; trovato 263,0865. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 3H), 3,00 (s largo, 3H), 2,66 (s largo, 1H).

Esempio 36. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide

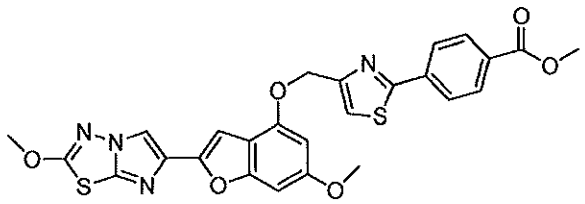


Una miscela di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 1,00 g, 3,15 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide (Esempio 36B, 0,950 g, 3,62 mmol) in tetraidrofurano secco (80 mL) è stata trattata, a 22°C e sotto azoto, con tri-n-butilfosfina (2,0 mL, 8,11 mmol) aggiunta in un'unica porzione, seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,00 g, 7,93 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) aggiunta a gocce nel corso di 40 min. Dopo altre 2 h a 22°C, la miscela di reazione è stata ripartita tra

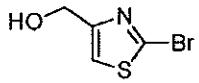
diclorometano e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un residuo vetroso. Dopo una triturazione in acetonitrile, una cromatografia su gel di silice (gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano) dava 1,343 g (66%) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,597 min. HRMS(ESI) anal. calc. per $C_{27}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 562,1213; trovato 562,1216. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 1H), 6,48 (s largo, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,15 (s largo, 3H), 3,02 (s largo, 3H).

Esempio 37

Metil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato

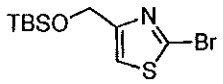


37A. (2-Bromotiazol-4-il)metanolo



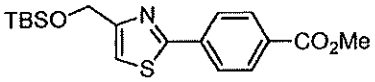
In una beuta da 50 mL sotto un'atmosfera di azoto, una soluzione di metil 2-bromotiazol-4-carbossilato (0,500 g, 2,25 mmol) in EtOH (10 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata a porzioni con $NaBH_4$ (170 mg, 4,50 mmol) nel corso di 5 min. Dopo un'agitazione di 15 min. a 0°C, la miscela di reazione è stata riscaldata a 90°C per 1 h. La miscela raffreddata è stata poi spenta con NH_4Cl acquoso saturo (15 mL), e l'agitazione è stata proseguita per 20 min. È stato poi aggiunto etil acetato (50 mL), e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e concentrata, dando il composto del titolo (0,212 g, 49%) che è stato usato come era nel passaggio successivo. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,18 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,21 (s largo, 1H).

37B. 2-Bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo



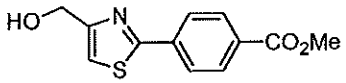
Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di (2-bromotiazol-4-il)metanolo (0,212 g, 1,09 mmol) in DMF (10 mL) è stato aggiunto TBDMSCl (0,329 g, 2,19 mmol), seguito da imidazolo (0,171 g, 2,51 mmol). La miscela di reazione è stata poi lasciata scaldare a temperatura ambiente nel corso di 10 min., ed è stata agitata per 18 h sotto N_2. La reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di EtOH a 0°C, e la miscela è stata agitata a 20°C per 10 min. prima di ripartirla con EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. Lo strato organico è stato separato, lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$ e filtrato. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 0 a 5%-DCM), rendendo il prodotto desiderato sotto forma di un olio giallo (0,333 g, 99%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{19}BrNOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 308,01, trovato 308,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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. Metil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato



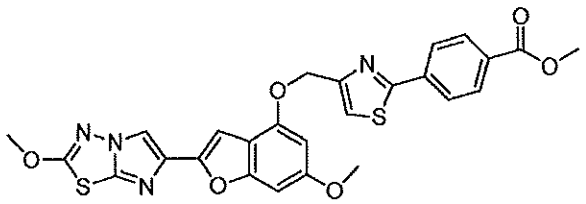
Una miscela di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (0,150 g, 0,487 mmol) e acido (4-(metossicarbonil)fenil)boronico (0,119 g, 0,662 mmol) in tetraidrofurano (4 mL) è stata trattata con fluoruro di potassio (0,085 g, 1,460 mmol), 2-(di-t-butilfosfino)bifenile (0,015 g, 0,049 mmol) e acetato di palladio(II) (5,5 mg, 0,024 mmol). Dopo averla spurgata con azoto per 5 min., la miscela di reazione è stata riscaldata a 70°C per 16 h. La miscela di reazione raffreddata è stata concentrata, e il residuo è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di diclorometano in esano), dando 0,050 g (28%) del materiale del titolo. LC (Metodo B): 2,793 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{18}H_{26}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 364,14; trovato 364,2. ^1H RMN (400 MHz, acetone-d_6) 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).

37D. Metil 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)benzoato



Una soluzione sotto azoto di metil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato (0,050 g, 0,138 mmol) in tetraidrofurano secco (10 mL) è stata trattata a gocce con trietilammina trifluoridrato (0,112 mL, 0,688 mmol), e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela di reazione è stata poi ripartita con diclorometano-bicarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Ciò forniva 0,030 g (88%) del materiale del titolo sotto forma di una schiuma beige che è stata usata come era per il passaggio successivo. LC (Metodo B): 2,049 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{12}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 250,05; trovato 250,2. ^1H RMN (400 MHz, acetone-d_6) δ ppm: 8,09 (s, 4H), 7,51 (s, 1H), 4,73-4,87 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,83 (s largo, 1H).

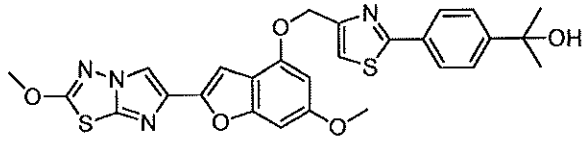
Esempio 37. Metil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato.



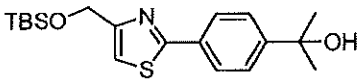
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura generale di accoppiamento descritta nell'Esempio 36, dando un solido. LC (Metodo A): 2,488 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{26}H_{21}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 549,0903; trovato 549,0913. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,05-8,16 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (s largo, 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).

Esempio 38

2-(4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-olo

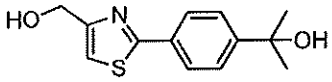


38A. 2-(4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-olo



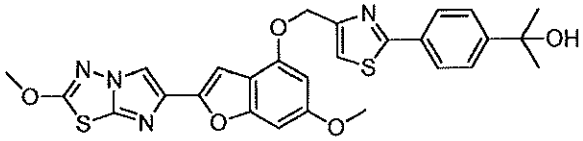
Una soluzione raffreddata con ghiaccio di metil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato (Esempio 37C, 0,150 g, 0,413 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stata trattata con metilmagnesio bromuro (1M in butil etere, 1,65 mL, 1,65 mmol). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. prima di ripartirla tra etil acetato e una soluzione acquosa di acido citrico. Lo strato organico è stato separato, lavato con salamoia, essiccato su solfato di sodio anidro e concentrato, dando 0,100 g (67%) del materiale del titolo che è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo B): 2,773 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{19}H_{30}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 364,18; trovato 364,2.

38B. 2-(4-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-olo



Questo composto è stato preparato secondo la procedura di deprotezione descritta nell'Esempio 37D. LC (Metodo A): 1,584 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{13}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 250,0902; trovato 250,0895. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Esempio 38. 2-(4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)fenil)propan-2-olo

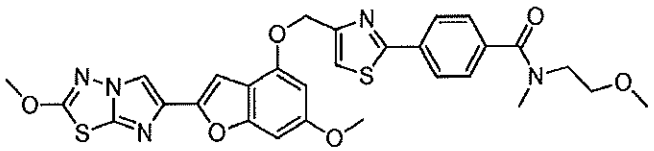


Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura di accoppiamento di Mitsunobu descritta nell'Esempio 36. LC (Metodo A): 2,379 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{25}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 549,1266; trovato

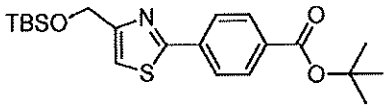
549,1221. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,95 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,59 (m, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,45-6,52 (m, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 1,77 (s, 1H), 1,63 (s, 6H).

Esempio 39

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N-(2-metossietil)-N-metilbenzammide

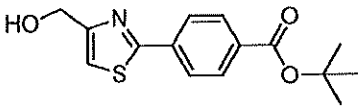


39A. terz.-Butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato



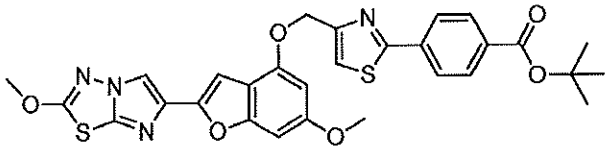
Una miscela di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 1,542 g, 5,000 mmol) e acido (4-(terz.-butossicarbonil)fenil)boronico (1,388 g, 6,25 mmol) in toluene-terz.-butanolo (3:1, 60 mL) è stata spurgata con una corrente di bolle di N_2 per 15 min. in una beuta a tenuta. Questa miscela è stata addizionata con $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (0,204 g, 0,250 mmol) e Na_2CO_3 2M (3,13 mL, 6,25 mmol), la beuta è stata chiusa a tenuta, e la miscela è stata agitata a 95°C (temperatura del bagno d'olio) per 4 h. Sono stati aggiunti altri 0,25 equiv. di acido boronico e Na_2CO_3 2M, insieme ad una piccola quantità di catalizzatore. Dopo averla riscaldata a 95°C per altre 2 h, la miscela è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente e poi ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma di colore marrone scuro. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-10%-esano) di questa gomma rendeva il composto del titolo (1,065 g, 52,5%) sotto forma di una gomma incolore. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo B): 3,407 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{21}H_{32}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 406,19; trovato 406,2. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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. terz.-Butil 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)benzoato



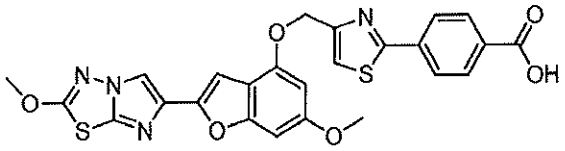
Ad una soluzione sotto N_2 di terz.-butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato (1,058 g, 2,61 mmol) in THF anidro (25 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (1,274 mL, 7,82 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h. La miscela risultante è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando il composto del titolo (0,760 g, 100%) sotto forma di una gomma incolore che, lasciata indisturbata sotto vuoto, cristallizzava. Questo materiale era essenzialmente puro, ed è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo B): 2,239 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{15}H_{18}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 292,10; trovato 292,2. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

39C. terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)benzoato.



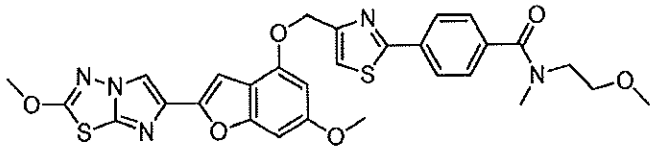
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura generale di accoppiamento di Mitsunobu descritta nell'Esempio 36. LC (Metodo A) 2,599 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{27}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 591,1372; trovato 591,1363. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,99-8,10 (m, 4H), 7,86 (s, 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).

39D. Acido 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)benzoico



Ad una soluzione di terz.-butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato (0,841 g, 1,424 mmol) in DCM (6 mL) è stato aggiunto TFA (3 mL), e la soluzione risultante, di colore giallastro pallido, è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h prima di rimuovere le materie volatili sotto vuoto. Il residuo è stato triturato con un volume minimo di DCM, e il solido risultante è stato filtrato e poi liofilizzato da DMSO. Ciò forniva il composto del titolo essenzialmente puro (0,701 g, 92%) sotto forma di un solido che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,347 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{19}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 535,0746; trovato 535,0742. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,18 (s largo, 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).

Esempio 39. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-N-(2-metossietil)-N-metilbenzammide

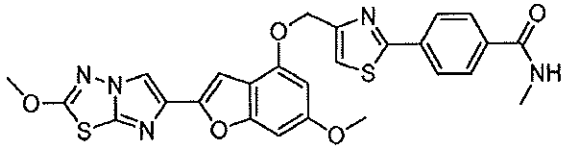


Ad una soluzione di acido 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoico (0,050 g, 0,094 mmol) in DMF (3 mL) è stata aggiunta DIEA (0,082 mL, 0,468 mmol), seguita da 2-metossi-N-metiletanammina (0,0092 g, 0,103 mmol) e infine HATU (0,039 g, 0,103 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h prima di farla evaporare a secco. Il residuo è stato ripartito con DCM-acqua, e la fase organica è stata separata, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e direttamente adsorbita su una pre-colonna di gel di silice. Una cromatografia flash (Isco, gradiente di eluizione di EtOAc 0-80%-DCM), rendeva il composto del titolo (0,044 g, 78%) sotto forma di un solido dopo una liofilizzazione

del materiale ottenuto da MeCN-acqua. LC (Metodo A): 2,325 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{28}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$m/z 606,1481; trovato 606,1469. ^1H RMN (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).

Esempio 40

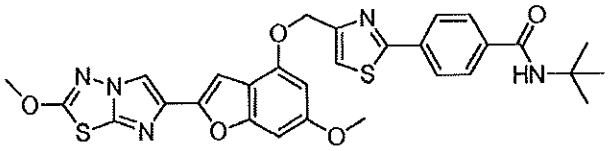
4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N-metilbenzammide



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo generale di accoppiamento ammidico descritto nell'Esempio 39. LC (Metodo A): 2,239 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{22}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 548,1062; trovato 548,1058. ^1H RMN (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).

Esempio 41

N-(terz.-Butil)-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzammide

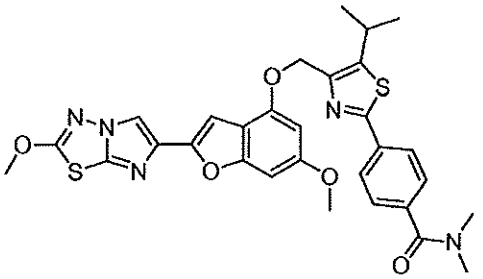


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo generale di accoppiamento ammidico descritto nell'Esempio 39. LC (Metodo A): 2,458 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{28}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 590,1532; trovato

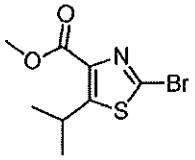
590,1536. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,03 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,48 (s largo, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Esempio 42

4-(5-Isopropil-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide

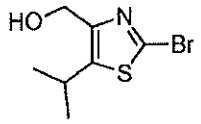


42A. Metil 2-bromo-5-isopropiltiazol-4-carbossilato



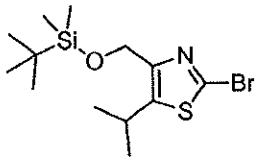
Ad una soluzione di metil 2-ammino-5-isopropiltiazol-4-carbossilato (1,000 g, 4,99 mmol) in CH_3CN (10 mL) è stato aggiunto isopentil nitrito (1,073 mL, 7,99 mmol), seguito da bromuro di rame(I) (1,433 g, 9,99 mmol), e la miscela risultante è stata riscaldata a 80°C per 3 h. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato ripartito tra EtOAc e acqua. La fase organica è stata separata, filtrata attraverso una compressa di CELITE® e concentrata. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 40%-esani), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio di colore rosso chiaro (0,787 g, 60%). LCMS (APCI): calc. per $C_8H_{11}BrNO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 263,962, trovato 264,0. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

42B. (2-Bromo-5-isopropiltiazol-4-il)metanolo



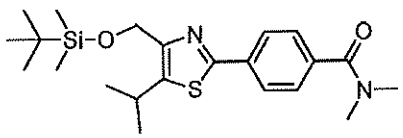
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 37A. La miscela di reazione è stata spenta con MeOH (10 mL) e agitata a temperatura ambiente per 10 min. prima di concentrarla sotto pressione ridotta. Il residuo è stato dissolto in DCM, lavato con $NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia, essiccato su $MgSO_4$ e fatto evaporare. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,509 g, 72%). LCMS (APCI): calc. per $C_7H_{11}BrNOS$ $[M+H]^+$ m/z 234,97, trovato 218,0 (M+H-OH). ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

42C. 2-Bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-isopropiltiazolo



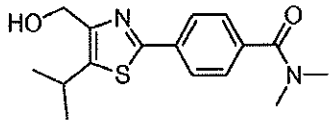
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 37B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 0 a 50%-esani), dando il prodotto puro sotto forma di un olio incolore (0,744 g, 99%). LCMS (APCI): calc. per $C_{13}H_{25}BrNOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 350,05, trovato 350,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

42D. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-isopropiltiazol-2-il)-N,N-dimetil benzammide



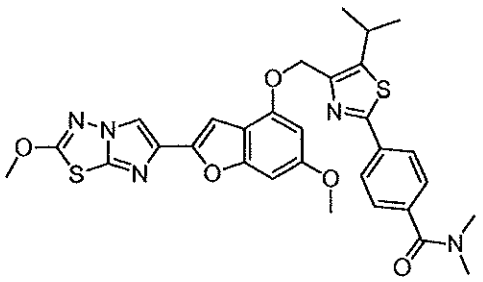
In una provetta a tenuta da 75 mL sono stati aggiunti 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-isopropiltiazolo (0,200 g, 0,571 mmol), acido (4-(dimetilcarbamoil)fenil)boronico (0,166 g, 0,859 mmol) e Pd(dppf)Cl_2.DCM (0,030 g, 0,037 mmol) in una miscela di toluene-etanolo (3:1, 6,5 mL). La soluzione arancione risultante è stata degassata con una corrente di bolle di azoto per 15 min. prima di addizionarla con una soluzione acquosa di Na_2CO_3 2M (0,342 mL, 0,685 mmol), il recipiente di reazione è stato chiuso a tenuta, e la miscela è stata riscaldata a 95°C (temperatura del bagno) per 4 h. La miscela di reazione raffreddata, di colore marrone scuro, è stata diluita con EtOAc, lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un olio incolore (0,080 g, 34%). LCMS (APCI): calc. per $C_{22}H_{35}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 419,21, trovato 419,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 3H), 3,01 (s largo, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

42E. 4-(4-(Idrossimetil)-5-isopropiltiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide



La reazione è stata eseguita secondo la procedura dell'Esempio 37D. La miscela di reazione è stata diluita con DCM, lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il materiale grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido giallo (0,056 g, 96%). LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{21}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 305,125, trovato 305,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 3H), 3,01 (s largo, 3H), 2,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

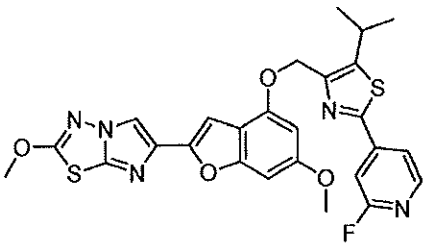
Esempio 42. 4-(5-Isopropil-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide



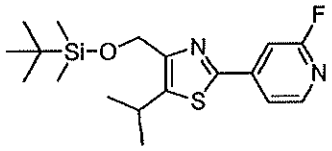
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura usata per la sintesi dell'Esempio 36. Il prodotto grezzo è stato sospeso in CH_3CN, sonicato, filtrato ed essiccato (x2), dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,018 g, 16%). LC (Metodo C): 2,359 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{30}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 604,161, trovato 604,1690. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 3H), 3,02 (s largo, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Esempio 43

6-(4-((2-(2-Fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

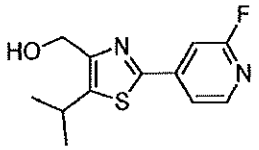


43A. 4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(2-fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazolo



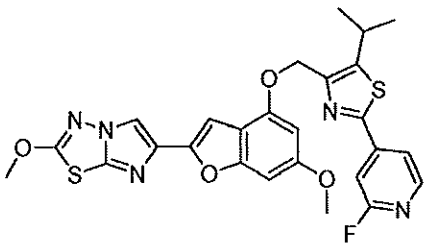
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta per l'Esempio 42D. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 0 a 5%-DCM), dando il prodotto sotto forma di un solido bianco (0,078 g, 38%). LCMS (APCI): calc. per $C_{18}H_{28}FN_2OSSi$ $[M+H]^+$ m/z 367,16, trovato 367,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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)metanolo



Il composto è stato preparato usando la procedura descritta nell'Esempio 37D. La miscela di reazione è stata diluita con DCM, lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido incolore (0,048 g, 89%). LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{13}FN_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 253,073, trovato 253,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

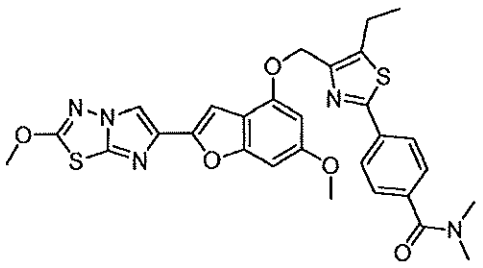
Esempio 43. 6-(4-((2-(2-Fluoropiridin-4-il)-5-isopropiltiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



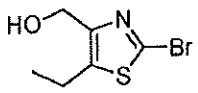
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura usata per la sintesi dell'Esempio 36. Il prodotto grezzo è stato sospeso in CH_3CN, sonicato e filtrato. Il solido risultante è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 40%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido giallo (0,063 g, 60%). LC (Metodo C): 2,457 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{23}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 552,110, trovato 552,1181. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 44

4-(5-Etil-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide

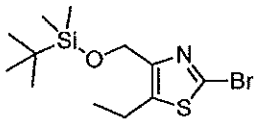


44A. (2-Bromo-5-etiltiazol-4-il)metanolo



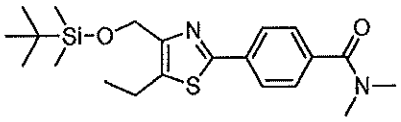
Il composto è stato preparato usando la procedura descritta nell'Esempio 37A. La miscela di reazione è stata spenta con MeOH (10 mL) e agitata a temperatura ambiente per 10 min. La miscela è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato dissolto in DCM, lavato con $NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia, essiccato su $MgSO_4$ e fatto evaporare, dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,156 g, 88%). LCMS (APCI): calc. per C_6H_9BrNOS $[M+H]^+$ m/z 220,95, trovato 205,9 (M+H-OH). ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,63 (s largo, 2H), 2,82 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,29 (s largo, 1H), 1,28 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

44B. 2-Bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-etiltiazolo



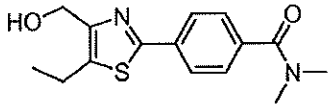
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 37B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 0 a 50%-esani), dando il composto del titolo sotto forma di un olio incolore (0,173 g, 73%). LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{23}BrNOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 336,04, trovato 337,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

44C. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-etiltiazol-2-il)-N,N-dimetil benzammide



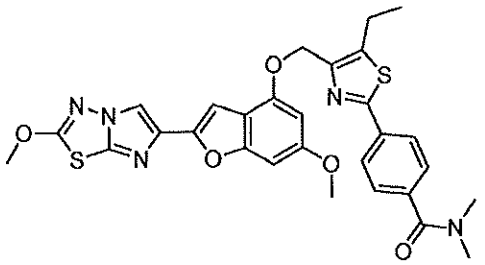
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta per l'Esempio 36A. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un olio marronastro (0,155 g, 75%). LCMS (APCI): calc. per $C_{21}H_{33}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 405,20, trovato 405,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 3H), 3,01 (s largo, 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).

44D. 4-(5-Etil-4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 36B. La miscela di reazione è stata diluita con DCM, lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,094 g, 85%). LCMS (APCI): calc. per $C_{15}H_{19}N_2O_2S$ $[M+H]^+$m/z 291,109, trovato 291,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 3H), 3,01 (s largo, 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).

Esempio 44. 4-(5-Etil-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide

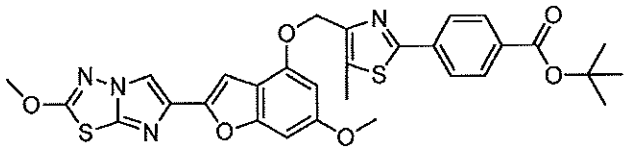


Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta per la sintesi dell'Esempio 36. Il prodotto grezzo è stato sospeso in CH_3CN, sonicato e filtrato prima di purificarlo su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 70%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,059 g, 49%). LC (Metodo C): 2,409 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{28}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 590,145, trovato 590,1505. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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,

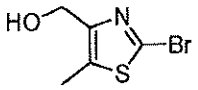
1H), 6,71 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,14 (s largo, 3H), 2,95 - 3,06 (m, 5H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Esempio 45

terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato

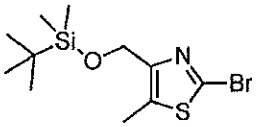


45A. (2-Bromo-5-metiltiazol-4-il)metanolo



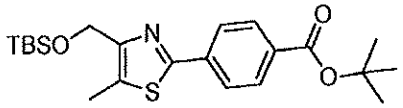
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 37A. La miscela di reazione è stata spenta con MeOH (10 mL) e agitata a temperatura ambiente per 10 min. La miscela è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato dissolto in DCM, lavato con $NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia, essiccato su $MgSO_4$ e fatto evaporare, dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,843 g, 96%). LCMS (APCI): calc. per C_5H_7BrNOS $[M+H]^+$ m/z 207,94, trovato 208,0.

45B. 2-Bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazolo



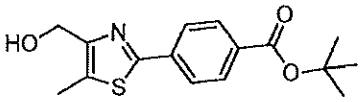
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 37B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 40 g (DCM da 50 a 100%-esani), dando il composto del titolo sotto forma di un olio incolore (0,682 g, 52%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{21}BrNOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 322,03, trovato 322,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,64 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

45C. terz.-Butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato



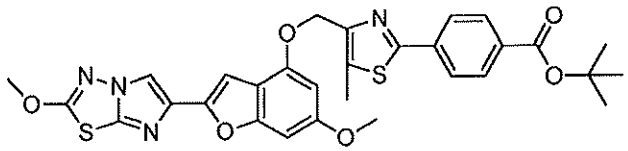
In una fiala a tenuta, una sospensione di acido (4-(terz.-butossicarbonil)fenil)boronico (0,611 g, 2,75 mmol) e 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazolo (0,682 g, 2,116 mmol) in toluene (34 mL) ed etanolo (9,3 mL) è stata trattata con carbonato di sodio acquoso 2M (1,27 mL, 2,54 mmol) e poi spurgata con azoto per 5 min. Questa miscela è stata addizionata con [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]-palladio(II) dicloruro.DCM (0,091 g, 0,133 mmol), la fiala è stata chiusa a tenuta, e la miscela è stata riscaldata a 95°C per 4 h. La miscela di reazione raffreddata è stata ripartita con etil acetato-bicarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di diclorometano in esano) dava 0,654 g (74%) del composto del titolo. LC (Metodo A): 2,966 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{22}H_{34}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 420,2029; trovato 420,2038. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

45D. terz.-Butil 4-(4-(idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 37D. LC (Metodo A): 2,225 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{16}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 306,1164; trovato 306,1161. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

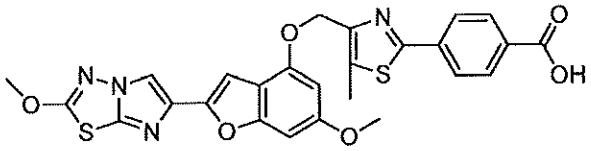
Esempio 45. terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato



Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura generale di accoppiamento di Mitsunobu descritta nell'Esempio 36. LC (Metodo A): 2,761 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{29}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 605,1529; trovato 605,1518. ^1H RMN (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).

Esempio 46

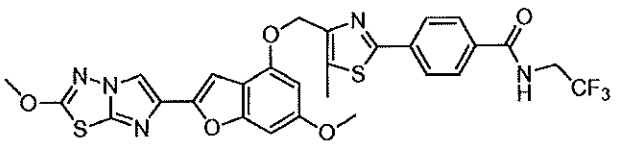
Acido 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoico



Il composto del titolo è stato preparato dall'Esempio 45 di sopra secondo il metodo generale di deprotezione descritto nell'Esempio 39D. LC (Metodo A): 2,436 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{21}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 549,0903; trovato 549,0898. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,07 (s largo, 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).

Esempio 47

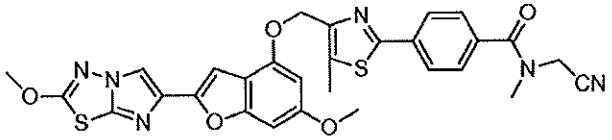
4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzammide



Il composto del titolo è stato preparato dall'Esempio 46 secondo il metodo generale di accoppiamento ammidico descritto nell'Esempio 39. LC (Metodo A): 2,412 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{23}F_3N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 630,1093; trovato 630,1092. ^1H RMN (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).

Esempio 48

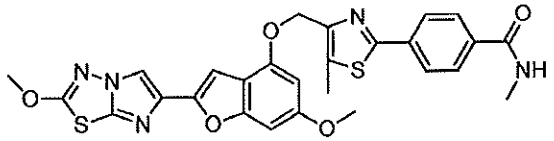
N-(Cianometil)-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzammide



Il composto del titolo è stato preparato dall'Esempio 46 secondo il metodo generale di accoppiamento ammidico descritto nell'Esempio 39. LC (Metodo A): 2,327 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{25}N_6O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 601,1328; trovato 601,1328. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (s largo, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Esempio 49

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzammide

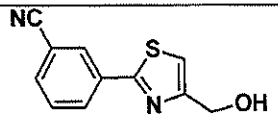


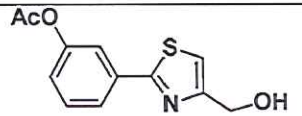
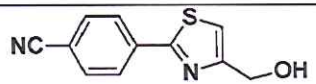
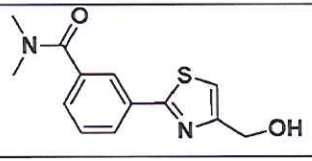
Il composto del titolo è stato preparato dall'Esempio 46 secondo il metodo generale di accoppiamento ammidico descritto nell'Esempio 39. LC (Metodo A): 2,364 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 562,1219; trovato 562,1215. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,98 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 7,78-7,86 (m, 3H), 7,05 (s,

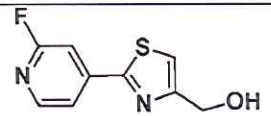
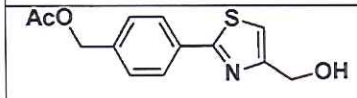
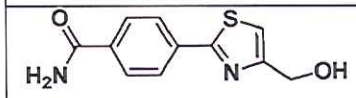
1H), 6,65-6,76 (m, 1H), 6,53-6,59 (m, 1H), 6,12-6,24 (m, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,05 (d, J = 5,09 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H).

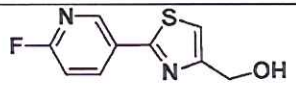
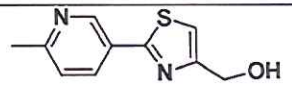
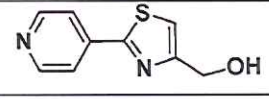
Preparazione degli alcool

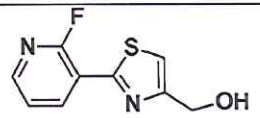
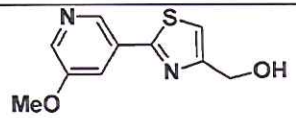
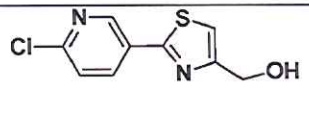
I seguenti alcool aggiuntivi sono stati preparati secondo le procedure descritte negli Esempi da 36 a 49.

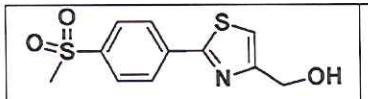
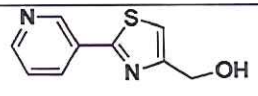
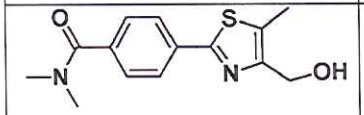
Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	LCMS $[M+H]^+$, m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	RMN
	$C_{11}H_8N_2OS$	217,0	217,0	1,804 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 4,86 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,26 (t, J=6,0 Hz, 1H).

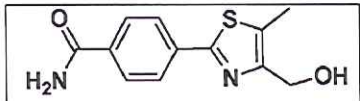
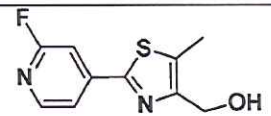
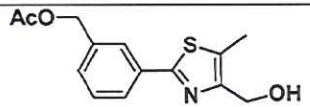
	$C_{12}H_{11}NO_3S$	250,0532	250,0566	1,813 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,80 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72 (s largo, 1H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (t largo, 1H).
	$C_{11}H_8N_2OS$			1,809 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).
	$C_{13}H_{14}N_2O_2S$	263,0849	263,0854	1,744 / A	^{1}H RMN (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 (s largo, 3H), 3,02 (1 s largo, 3H), 2,33 (t, J=6,0 Hz, 1H).

	$C_9H_7FN_2OS$	211,0336	211,032	1,633 / A	^{1}H RMN (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).
	$C_{13}H_{13}NO_3S$	264,0689	264,0687	1,928 / A	^{1}H RMN (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).
	$C_{11}H_{10}N_2O_2S$	235,0536	235,0537	1,528 / A	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,08 (s largo, 1H), 7,95 - 8,02 (m, 4H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s largo, 1H), 5,41 (t, J=5,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J=5,3 Hz, 2H).

	$C_9H_7FN_2OS$			1,357 / A	^{1}H RMN (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 (t largo, 1H), 4,64 (d largo, 2H).
	$C_{10}H_{10}N_2OS$	207,0587	207,0593	0,853 / A	^{1}H RMN (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).
	$C_9H_8N_2OS$	193,043	207,0437	0,710 / A	^{1}H RMN (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).

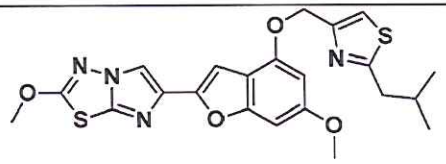
	$C_9H_7FN_2OS$			1,412 / A	^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,67 - 8,79 (m, 1H), 8,28 (d largo, J=5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 4,88 (d, J=6,0 Hz, 2H), 2,23 (t, J=6,0 Hz, 1H).
	$C_{10}H_{10}N_2O_2S$	223,0536	223,053	1,168 / A	^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,74 (d, J=1,6 Hz, 1H), 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).
	$C_9H_7ClN_2OS$	227,004	227,0036	1,529 / A	^1H RMN (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).

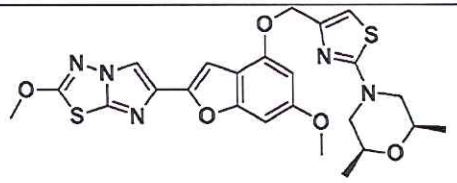
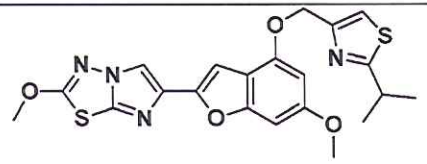
	$C_{11}H_{11}NO_3S_2$	270,0252	270,026	1,337 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,12 - 8,19 (m, 2H), 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 4,88 (d, J=5,9 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,24 (t, J=5,9 Hz, 1H).
	$C_9H_8N_2OS$	193,043	193,0445	0,836 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,18 (d, J=2,0 Hz, 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).
	$C_{14}H_{16}N_2O_2S$	277,1005	277,1013	1,845 / A	^{1}H RMN (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 (s largo, 3H), 3,01 (s largo, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,48 (t, J=5,9 Hz, 1H).

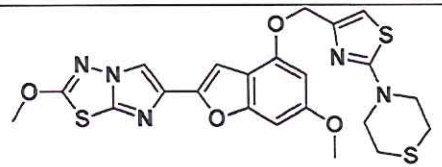
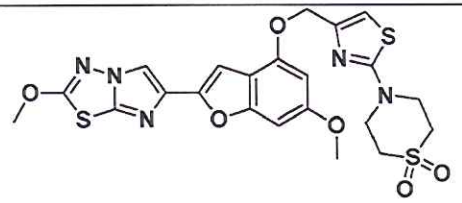
	$C_{12}H_{12}N_2O_2S$	249,0692	249,0692	1,658 / A	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,06 (s largo, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 4H), 7,44 (s largo, 1H), 5,14 (t, J=5,5 Hz, 1H), 4,55 (d, J=5,5 Hz, 2H), 2,5 (Me sotto DMSO).
	$C_{10}H_9FN_2OS$	225,0492	225,0494	1,551 / A	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 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).
	$C_{14}H_{15}NO_3S$	278,0845	278,0849	1,996 / A	^{1}H RMN (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).

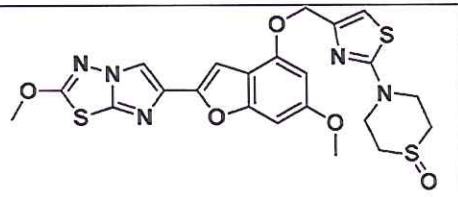
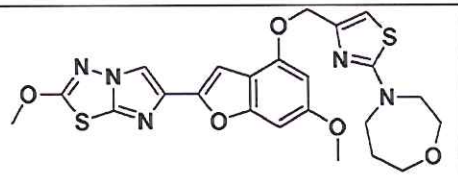
Esempi da 50 a 82

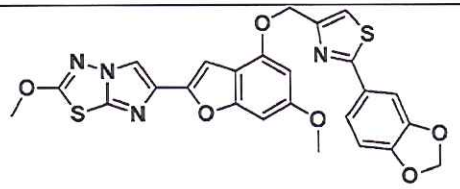
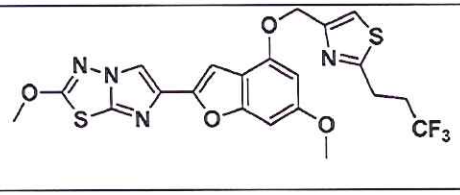
I seguenti Esempi aggiuntivi sono stati preparati, isolati e caratterizzati usando i metodi divulgati di sopra.

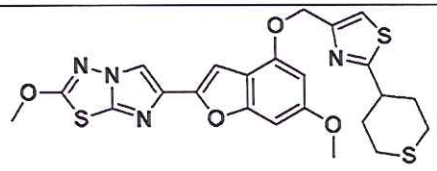
Es.	Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	LCMS $[M+H]^+$, m/z	RMN
50		$C_{22}H_{22}N_4O_4S_2$	471,1155	2,574 / A	471,1236	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (d largo, 1H), 6,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,21 (s, 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)

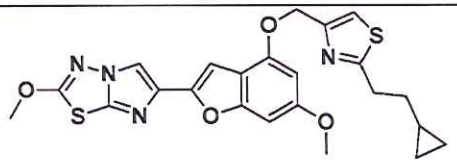
51		$C_{24}H_{25}N_5O_5S_2$	528,137	2,572 / A	528,1415	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d largo, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,70 - 3,82 (m, 4H), 2,76 (dd, J=12,9, 11,0 Hz, 2H), 1,27 (d, J=6,3 Hz, 6H)
52		$C_{21}H_{20}N_4O_4S_2$	457,0999	2,517 / A	457,1057	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,71 (d largo, 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)

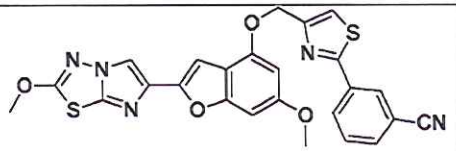
53		$C_{22}H_{21}N_5O_4S_3$	516,0828	2,481 / A	516,0887	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,70 (d largo, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,44 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 - 3,90 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 2,68 - 2,79 (m, 4H)
54		$C_{22}H_{21}N_5O_6S_3$	548,0727	2,47 / A	548,0744	^{1}H RMN (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 (d largo, 1H), 6,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 - 3,99 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,21 - 3,28 (m, 4H).

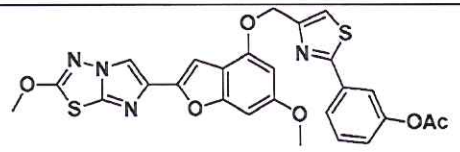
55		$C_{22}H_{21}N_5O_5S_3$	532,0778	2,526 / A	532,0839	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (d largo, 1H), 6,58 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 - 3,96 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 2,91 - 3,06 (m, 2H), 2,75 - 2,85 (m, 2H).
56		$C_{23}H_{23}N_5O_5S_2$	514,1213	2,411 / A	514,1258	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,72 (s largo, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,49 (s largo, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,90 - 4,0 (m., 4H), 3,85 (s, 3H), 3,78 - 3,88 (m, 4H), 2,09 - 2,21 (m, 2H).

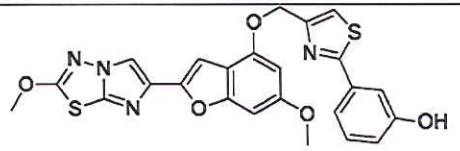
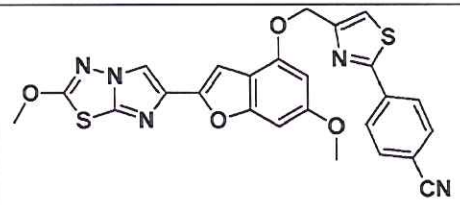
57		$C_{25}H_{18}N_4O_6S_2$	535,0741	2,681 / A	535,0766	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,87 (s largo, 1H), 7,49 - 7,62 (m, 3H), 7,39 (s largo, 1H), 6,90 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,71 (s largo, 1H), 6,50 (s largo, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
58		$C_{21}H_{17}F_3N_4O_4S_2$	511,0716	2,499 / A	511,0773	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,32 (d, J=0,8 Hz, 2H), 6,70 (d largo, 1H), 6,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,28 (s largo, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,26 - 3,35 (m, 2H), 2,63 - 2,79 (m, 2H).

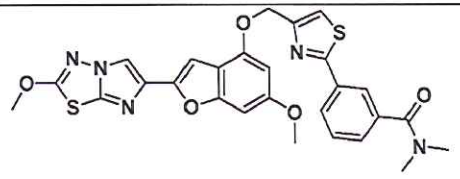
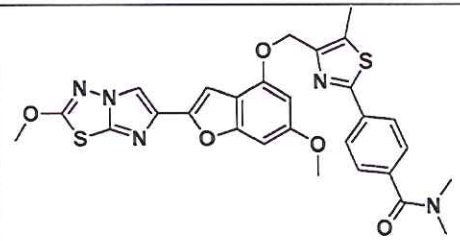
59		$C_{23}H_{22}N_4O_4S_3$	515,0876	2,613 / A	515,091	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84 (d largo, 1H), 6,61 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,10 - 3,18 (m, 1H), 2,75 - 2,86 (m, 2H), 2,63 - 2,74 (m, 2H), 2,30 - 2,42 (m, 2H), 1,72 - 1,88 (m, 2H).

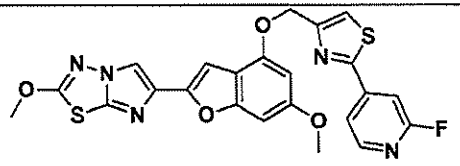
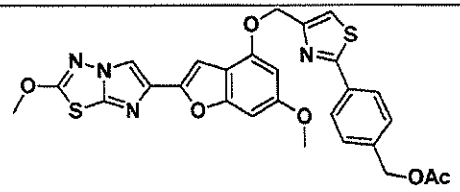
60		$C_{23}H_{22}N_4O_4S_2$	483,1155	2,549 / A	483,1191	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,71 (d largo, 1H), 6,43 (d, J=1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,09 - 3,17 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 0,74 - 0,88 (m, 1H), 0,44 - 0,52 (m, 2H), 0,06 - 0,15 (m, 2H).

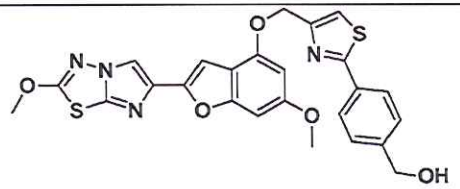
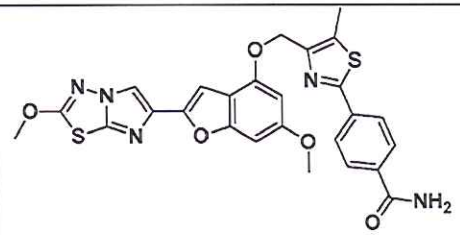
61		$C_{25}H_{17}N_5O_4S_2$	516,0795	2,561 / A	516,0823	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,29 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,59 (t largo, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

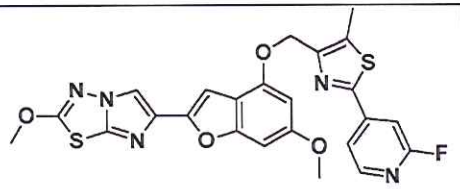
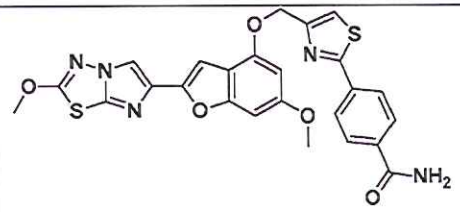
62		$C_{26}H_{20}N_4O_6S_2$	549,0897	2,538 / A	549,0534	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,86 (s, 1H), 7,82 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,74 (s largo, 1H), 7,47 (t largo, J=7,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,18 (dd, J=7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

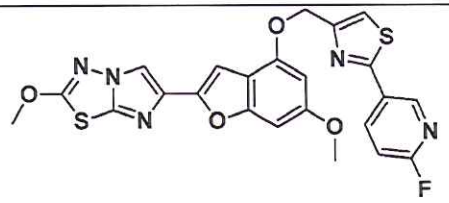
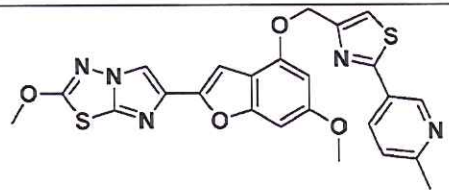
63		$C_{24}H_{18}N_4O_5S_2$	507,0729	2,459 / A	507,0831	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,77 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,85 (d largo, 1H), 6,65 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
64		$C_{25}H_{17}N_5O_4S_2$	516,0795	2,607 / A	516,0805	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,09 (d largo, J=8,6 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (d largo, J=8,6 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,46 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

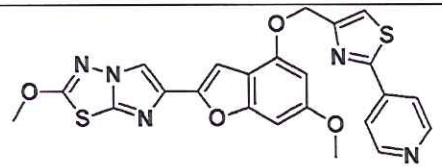
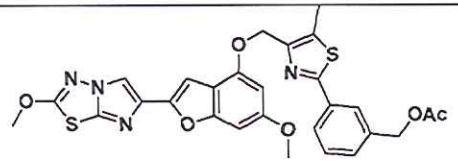
65		$C_{27}H_{23}N_5O_5S_2$	562,1213	2,592 / A	562,1235	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,99 - 8,06 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s largo, 3H), 3,04 (s largo, 3H).
66		$C_{28}H_{25}N_5O_5S_2$	576,137	2,571 / A	576,1386	^{1}H RMN (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 (s largo, 1H), 6,56 (d, J=1,2 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,13 (s largo, 3H), 3,02 (s largo, 3H), 2,58 (s, 3H).

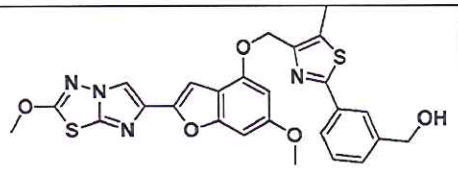
67		$C_{23}H_{16}NFN_5O_4S_2$	510,0701	2,602 / A	510,0739	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,33 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,46 (d, J=1,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
68		$C_{27}H_{22}N_4O_6S_2$	563,1054	2,634 / A	563,1053	^{1}H RMN (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 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

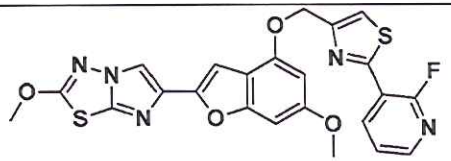
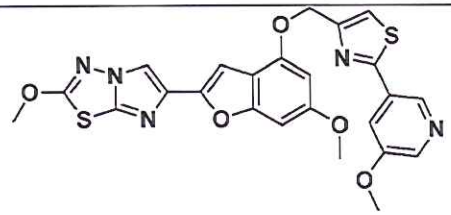
69		$C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$	521,0948	2,500 / A	521,0948	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,84 (d largo, 1H), 6,64 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,31 (t, J=5,6 Hz, 1H), 4,55 (d, J=5,6 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).
70		$C_{26}H_{21}N_5O_5S_2$	548,1057	2,445 / A	548,1054	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,07 (s largo, 1H), 7,93 - 8,01 (m, 4H), 7,46 (s largo, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,85 (d largo, 1H), 6,69 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

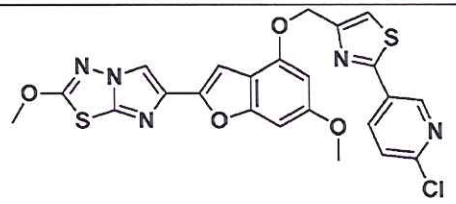
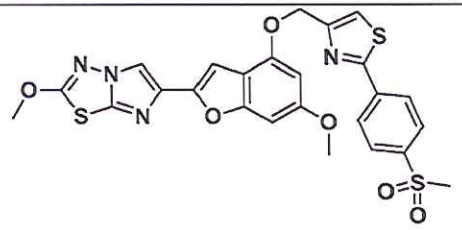
71		$C_{24}H_{18}FN_5O_4S_2$	524,0857	2,382 / A	524,0882	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,29 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 - 7,68 (m, 1H), 7,44 (s largo, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,72 (d largo, 1H), 6,55 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).
72		$C_{25}H_{19}BrN_5O_5S_2$	534,09	2,457 / A	534,0902	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,09 (s largo, 1H), 7,98 - 8,07 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,48 (s largo, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,85 (d largo, 1H), 6,66 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

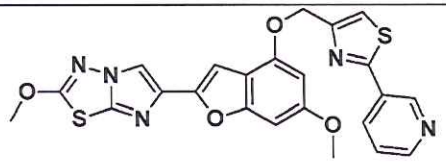
73		$C_{23}H_{16}FN_5O_4S_2$	510,0701	2,347 / A	510,0706	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,80 (d, J=2,7 Hz, 1H), 8,39 (ddd, J=8,6, 7,4, 2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (s largo, 1H), 7,05 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,74 (d largo, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
74		$C_{24}H_{19}N_5O_4S_2$	506,0951	2,176 / A	506,0952	^{1}H RMN (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 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

75		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,143 / A	492,0796	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,70 - 8,77 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,82 - 7,86 (m, 2H), 7,52 (s largo, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
76		$C_{28}H_{24}N_4O_6S_2$	577,121	2,660 / A	577,1213	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,93 (s, 1H), 7,86 (d largo, J=7,4 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,37 - 7,47 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,71 (d largo, 1H), 6,57 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

77		$C_{26}H_{22}N_4O_5S_2$	535,1104	2,535 / A	535,1102	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d largo, J=7,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (d largo, 1H), 6,69 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J=5,9 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,57 (d, J=5,9 Hz, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

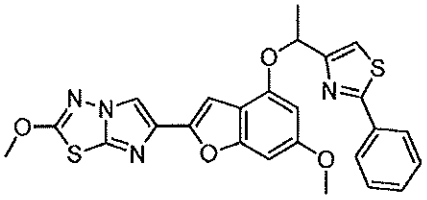
78		$C_{23}H_{16}FN_5O_4S_2$	510,0701	2,452 / A	510,0691	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,76 (ddd, J=9,5, 7,5, 2,2 Hz, 1H), 8,24 - 8,33 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (s largo, 1H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,12 (s largo, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
79		$C_{24}H_{19}N_5O_5S_2$	522,09	2,383 / A	522,0874	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,75 (s, 1H), 8,38 (d, J=2,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,82 (s largo, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

80		$C_{23}H_{16}ClN_5O_4S_2$	526,0405	2,429 / A	526,0402	^{1}H RMN (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 (d largo, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).
81		$C_{25}H_{20}N_4O_6S_3$	569,0618	2,310 / A	569,0624	^{1}H RMN (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 (d largo, 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).

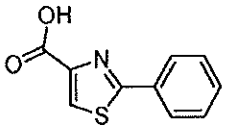
82		$C_{23}H_{17}N_5O_4S_2$	492,0795	2,307 / A	492,0798	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,16 - 9,24 (m, 1H), 8,68 (dd, J=4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,30 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Esempio 83

2-Metossi-6-(6-metossi-4-(1-(2-feniltiazol-4-il)etossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

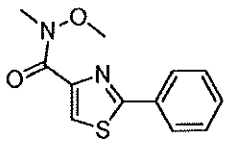


83A. Acido 2-feniltiazol-4-carbossilico



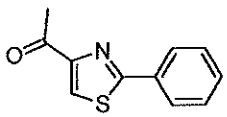
Una soluzione di etil 2-feniltiazol-4-carbossilato (Esempio 4B, 3,046 g, 13,06 mmol) in metanolo (20 mL) è stata trattata con una soluzione di NaOH (1,044 g, 26,1 mmol) in acqua (10 mL) aggiunta a gocce nel corso di 2 min., e la soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Il metanolo è stato poi fatto evaporare sotto pressione ridotta, e la pasta residua è stata diluita con una miscela di acqua (30 mL) ed etil acetato (200 mL). Il pH è stato regolato a ~3 con acido cloridrico concentrato, la fase organica è stata separata, e la fase acquosa è stata nuovamente estratta con etil acetato (2 x 150 mL). L'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia (3 x 35 mL) ed essiccato su solfato di magnesio anidro. Dopo aver concentrato il solvente sotto pressione ridotta, il residuo solido ottenuto è stato essiccato sotto vuoto per 18 h, rendendo 2,629 g (98%) del composto del titolo sotto forma di un solido cristallino bianco. LC (Metodo A): 1,842 min. HRMS(ESI) anal. calc. per $C_{10}H_8NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 206,027; trovato 206,0266. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,30 (s, 1H), 7,94 - 8,05 (m, 2H), 7,4 - 7,55 (m, 3H).

83B. N-Metossi-N-metil-2-feniltiazol-4-carbossammide



Una miscela di acido 2-feniltiazol-4-carbossilico (1,00 g, 4,87 mmol) in diclorometano (20 mL) è stata trattata con ossalil cloruro (1,237 g, 9,75 mmol) e con una goccia di N,N-dimetilformammide, e la miscela risultante è stata agitata a 22°C per 4 h. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta, e il solido residuo è stato fatto co-evaporare con toluene (10 mL). Questo solido è stato diluito con diclorometano (10 mL) e, nel corso di 2 min., è stato aggiunto a gocce ad una miscela raffreddata con ghiaccio di N,O-dimetilidrossilammina cloridrato (0,713 g, 7,31 mmol) e trietilammina (2,03 mL, 14,62 mmol) in diclorometano (20 mL). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela, contenente un precipitato bianco, è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela di reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di bicarbonato di sodio acquoso saturo (30 mL) e diclorometano (200 mL). La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un olio limpido. Quest'olio è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con toluene-etil acetato; da 8:2 a 7:3), dando 1,054 g (87%) del composto del titolo sotto forma di un olio limpido. LC (Metodo A): 2,022 min. HRMS(ESI) anal. calc. per $C_{12}H_{13}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 249,0692; trovato 249,0694. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 3H).

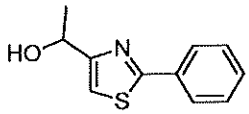
83C. 1-(2-Feniltiazol-4-il)etanone



Una soluzione a 0°C di N-metossi-N-metil-2-feniltiazol-4-carbossammide (1,00 g, 4,03 mmol) in tetraidrofurano secco (20 mL) è stata trattata a gocce con metilmagnesio bromuro (1M in butil etere, 6,0 mL, 6,0 mmol) nel corso di 2 min. La soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata a 0°C per 30 min., dopo di che la miscela di reazione è stata spenta aggiungendola ad una miscela di ghiaccio (ca. 200 g) e acido cloridrico concentrato (2 mL). La fase acquosa è stata estratta con etil acetato, e l'estratto organico è stato lavato con bicarbonato di sodio acquoso saturo e salamoia. La fase organica è stata essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un solido bianco. Questo solido è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con etil acetato 0-5%-toluene), dando 0,806 g (98%) del composto del titolo sotto forma di prismi incolori. LC (Metodo A): 2,017 min. HRMS(ESI)

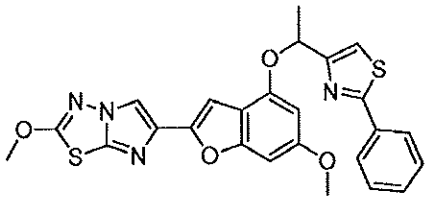
anal. calc. per $C_{11}H_{10}NOS$ $[M+H]^+$ m/z 204,0478; trovato 204,0484. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,95 - 8,05 (m, 2H), 7,43 - 7,57 (m, 3H), 2,76 (d, J = 1,6 Hz, 3H).

83D. 1-(2-Feniltiazol-4-il)etanolo



Una soluzione di 1-(2-feniltiazol-4-il)etanone (0,410 g, 2,017 mmol) in tetraidrofurano secco (5 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata con boroidruro di sodio (0,114 g, 3,03 mmol), seguito da metanolo (0,040 mL, 1,0 mmol). La miscela porpora risultante è stata agitata prima a 0°C per 15 min. e poi a 23°C per 5 h. La miscela è stata nuovamente raffreddata su ghiaccio e trattata a gocce con 1 mL di acido acetico acquoso al 50%. La miscela è stata poi ripartita tra etil acetato (200 mL) e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con bicarbonato di sodio saturo e salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto pressione ridotta, dando uno sciroppo giallo. Questo materiale è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con etil acetato 20-40%-toluene), dando 0,392 g (95%) del materiale del titolo sotto forma di uno sciroppo di colore giallo pallido. LC (Metodo A): 1,874 min. HRMS(ESI) anal. calc. per $C_{11}H_{12}NOS$ $[M+H]^+$ m/z 206,0634; trovato 206,0638. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 1H), 1,63 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Esempio 83. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-(1-(2-feniltiazol-4-il)etossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo

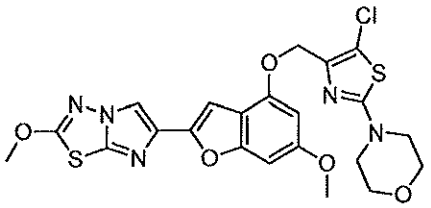


Una miscela di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) e 1-(2-feniltiazol-4-il)etanolo (0,062 g, 0,303 mmol) in tetraidrofurano secco (10 mL) è stata

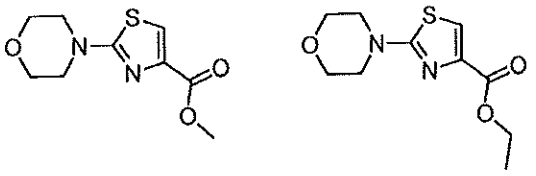
trattata, a 22°C e sotto azoto, con tri-n-butilfosfina (0,157 mL, 0,63 mmol) aggiunta in un'unica porzione, seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,083 g, 0,328 mmol) in tetraidrofurano (4 mL) aggiunta a gocce nel corso di 30 min. Dopo altre 2 h a 22°C, la miscela di reazione è stata ripartita tra diclorometano e bicarbonato di sodio saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un residuo vetroso. Una cromatografia su gel di silice (gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano) dava, dopo una triturazione con acetonitrile, 0,078 g (61%) del composto del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,596 min. HRMS(ESI) anal. calc. per $C_{25}H_{20}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 505,0999; trovato 505,1001. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (d largo, 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).

Esempio 84

4-(5-Cloro-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)tiazol-2-il)morfolina



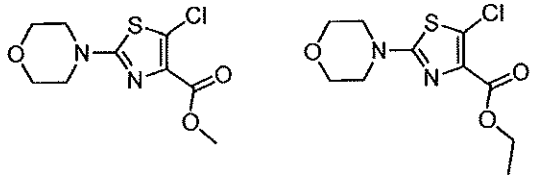
84A. Metil- ed etil-2-morfolinotiazol-4-carbossilato



Una soluzione di morfolina (3,0 mL, 34,2 mmol) in EtOH (50 mL) è stata trattata con metil 2-bromotiazol-4-carbossilato (1,65 g, 7,43 mmol) e DIEA (6,8 mL, 39,4 mmol), e la miscela risultante è stata posta a riflusso sotto N_2 per 18 h. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 30%-DCM), dando il prodotto (1,22 g, 72%; miscela di metil-

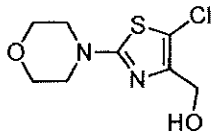
ed etil-esteri) sotto forma di un olio giallo. Questa miscela è stata usata come era nel passaggio successivo. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{15}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 277,03, trovato 277,1; LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 229,06, trovato 229,1.

84B. Acido 5-cloro-2-morfolinotiazol-4-carbossilico etil estere e acido 5-cloro-2-morfolinotiazol-4-carbossilico metil estere



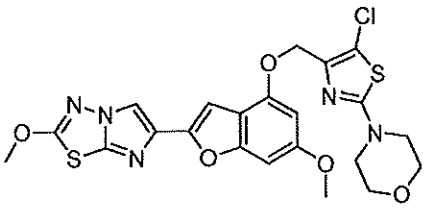
Una miscela di acido 2-morfolinotiazol-4-carbossilico etil- e metil-estere (1,22 g, 5,04 mmol) in una miscela di DCM-$CHCl_3$-acido acetico (1:1:1, 9 mL) è stata trattata a 22°C con N-clorosuccinimmide (0,807 g, 6,04 mmol). Dopo aver agitato la miscela risultante a temperatura ambiente per 2 h, è stata aggiunta altra NCS (0,050 g), e la miscela è stata agitata a 40°C per 18 h. È stata poi aggiunta CELITE®, e la miscela è stata concentrata. È stato aggiunto DCM, seguito da $NaHCO_3$ acquoso saturo, e lo strato organico è stato separato, lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$ e fatto evaporare a secco. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 30%-DCM), dando gli esteri del titolo sotto forma di un solido bianco (0,746 g, 54%). Questa miscela è stata usata come era nel passaggio successivo. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{14}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 277,03, trovato 277,1; LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{12}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 263,02, trovato 263,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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)metanolo



Una miscela di acido 2-morfolinotiazol-4-carbossilico etil- e metil-esteri (0,746 g, 2,70 mmol) in Et_2O (50 mL) è stata raffreddata a -78°C e trattata con LAH (0,307 g, 8,09 mmol). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela risultante è stata agitata per 2,5 h a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata nuovamente raffreddata a -78°C e spenta attraverso l'aggiunta a gocce di etil acetato (5 mL) nel corso di 5 min. Dopo 10 min., è stata aggiunta a gocce acqua (8,0 mL) nel corso di 5 min., seguita da una soluzione acquosa di NaOH 1N (8,5 mL) e infine da acqua (10 mL). Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela eterogenea è stata agitata a temperatura ambiente fino a diventare bianca (ca. 30 min.). La sospensione è stata poi filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato con dietil etere (10 mL). Il filtrato combinato è stato lavato con salamoia ed essiccato su solfato di magnesio anidro. Un'evaporazione dava il composto desiderato sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,249 g, 39%). Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LCMS (APCI): calc. per $C_8H_{12}ClN_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 235,02, trovato 235,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 84. 4-(5-Cloro-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)tiazol-2-il)morfolina

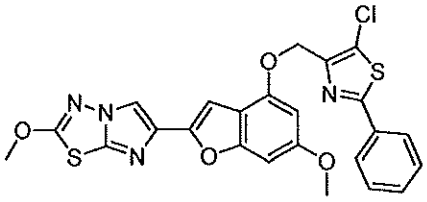


Ad una beuta con fondo arrotondato da 25 mL sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) e (5-cloro-2-morfolinotiazol-4-il)metanolo (0,057 g, 0,24 mmol), e la beuta è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2. Sono stati poi aggiunti THF secco (4 mL) e tri-n-butilfosfina (0,14 mL, 0,55 mmol), e la miscela di reazione è stata trattata, a gocce nel corso di 1 h, con una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,139 g, 0,55 mmol) in THF anidro (3,5 mL). Dopo averla agitata per altre 2 h a temperatura ambiente, la sospensione beige risultante è stata diluita con EtOAc, lavata con $NaHCO_3$ e

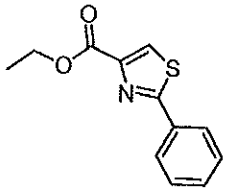
salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare a secco. Il residuo è stato purificato su ISCO usando una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 40%-DCM). Il solido ottenuto è stato sospeso in MeOH, sonicato, filtrato ed essiccato sotto vuoto, dando il composto del titolo (0,082 g, 70%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo C): 2,366 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{22}H_{21}ClN_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 534,059, trovato 534,0719. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 85

6-(4-((5-Cloro-2-feniltiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

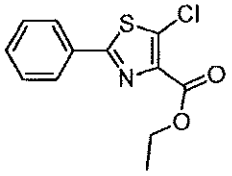


85A. Etil 2-feniltiazol-4-carbossilato



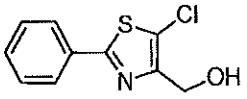
Una soluzione di benzotioammide (3,00 g, 21,87 mmol) in EtOH (70 mL) è stata trattata a gocce con etil bromopiruvato (5,10 g, 26,2 mmol) e agitata a temperatura ambiente per 30 min. prima di riscaldarla a riflusso per 1,5 h. La miscela raffreddata è stata diluita con etil acetato (200 mL), lavata ($NaHCO_3$ acquoso, salamoia), essiccata su $MgSO_4$ anidro e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 80 g (EtOAc da 10 a 20%-esano), dando il composto del titolo (4,82 g, 94%) sotto forma di un olio giallo. LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{12}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 234,05, trovato 234,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

85B. Acido 5-cloro-2-feniltiazol-4-carbossilico etil estere



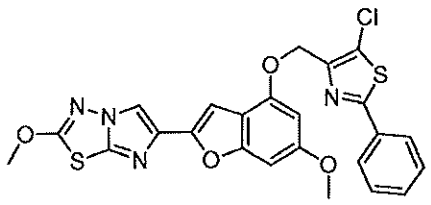
L'etil 2-feniltiazol-4-carbossilato (0,300 g, 1,29 mmol) è stato trattato secondo il metodo descritto nell'Esempio 84B di sopra. Il residuo grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 30%-esano), dando il materiale del titolo sotto forma di un olio incolore (0,066 g, 19%). LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{11}ClO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 268,01, trovato 268,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

85C. (5-Cloro-2-feniltiazol-4-il)metanolo



L'acido 5-cloro-2-feniltiazol-4-carbossilico etil estere (0,066 g, 0,25 mmol) è stato ridotto secondo il metodo descritto nell'Esempio 5B, rendendo il composto del titolo (0,048 g, 86%) sotto forma di un solido di colore giallo pallido. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_9ClNOS$ $[M+H]^+$ m/z 226,00, trovato 226,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 1H).

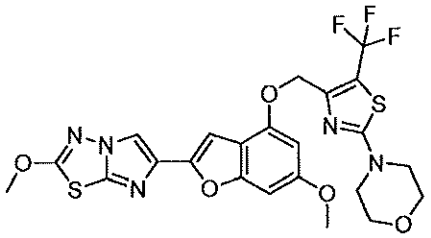
Esempio 85. 6-(4-((5-Cloro-2-feniltiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



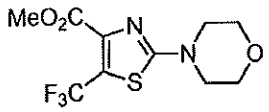
Il 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,058 g, 0,18 mmol) e (5-cloro-2-feniltiazol-4-il)metanolo (0,041 g, 0,18 mmol) sono stati fatti reagire come descritto nell'Esempio 36. Il residuo grezzo è stato purificato su ISCO usando una colonna REDISEP® Gold da 12 g (EtOAc da 5 a 20%-DCM), e il prodotto ottenuto è stato triturato con CH_3CN-MeOH. Il solido risultante è stato nuovamente purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 10%-DCM), dando il composto del titolo puro sotto forma di un solido di colore giallo pallido (0,048 g, 50%). LC (Metodo C): 2,569 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{24}H_{18}ClN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 525,04, trovato 525,10. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 86

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)morfolina



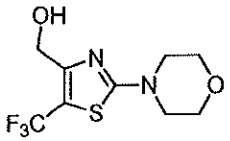
86A. Metil 2-morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-carbossilato



Questo prodotto è stato preparato adattando la metodologia descritta da Nagib D. A. et al. (Nature, 480:224 (2011)). Segnatamente, una beuta con fondo arrotondato da 50 mL è stata caricata con metil 2-morfolinotiazol-4-carbossilato (0,200 g, 0,876 mmol) [cf. Esempio 84A], fosfato di potassio dibasico (1,831 g, 10,51 mmol) [già essiccato a 105°C sotto vuoto per una notte] e diclorotris(1,10-fenantrolina)-rutenio(II) idrato (0,030 g, 0,04 mmol), e la miscela è

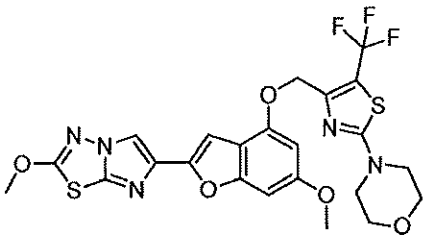
stata mantenuta sotto vuoto per 10 min. La beuta è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto, caricata con acetonitrile (10 mL), degassata sotto un vuoto leggero per 2 min., e poi nuovamente sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. È stato poi aggiunto trifluorometansolfonil cloruro (0,742 mL, 7,01 mmol) in un'unica porzione, e la sospensione arancione è stata agitata e irraggiata con una lampada a luce fluorescente Globe da 13 W per 24 h. La miscela di reazione è stata successivamente spenta aggiungendola ad una miscela di etil acetato (200 mL) e acqua (50 mL). La fase organica è stata separata, lavata in successione con bicarbonato di sodio acquoso saturo (20 mL) e salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro, e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il residuo oleoso ottenuto, di colore giallo pallido, è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con diclorometano-etil acetato, 90:10), dando 0,189 g (72%) del materiale del titolo sotto forma di lunghe lamelle bianche. LC (Metodo A): 2,047 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_{10}H_{12}F_3N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 297,0515; trovato 297,0526. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 3,94 (s, 3H), 3,78 - 3,87 (m, 4H), 3,50 - 3,59 (m, 4H).

86B. (2-Morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanolo



Una soluzione sotto azoto di metil 2-morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-carbossilato (0,177 g, 0,597 mmol) in tetraidrofurano (4 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata con metanolo (0,048 mL, 1,19 mmol), seguito da boroidruro di litio (0,026 g, 1,195 mmol) aggiunto in un'unica porzione. Dopo 30 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la soluzione torbida risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 h. La miscela di reazione è stata nuovamente raffreddata su ghiaccio, spenta con acido acetico acquoso al 50% (due gocce), e diluita con etil acetato (100 mL). Questa miscela è stata lavata con bicarbonato di sodio saturo e salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo solido bianco ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con etil acetato), dando 0,144 g (90%) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 1,833 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_9H_{12}F_3N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 269,0566; trovato 269,0573. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

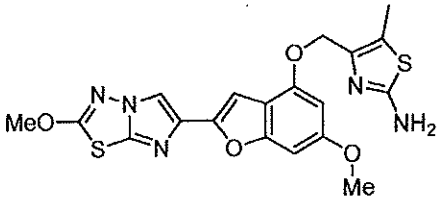
Esempio 86. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)morfolina



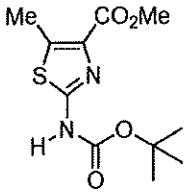
Una miscela a 22°C e sotto azoto di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,080 g, 0,252 mmol) e 2-morfolino-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanolo (0,074 g, 0,277 mmol) in tetraidrofurano secco (10 mL) è stata trattata con tri-n-butilfosfina (0,128 g, 0,63 mmol) aggiunta in un'unica porzione, seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,102 g, 0,403 mmol) in tetraidrofurano (2 mL) aggiunta a gocce nel corso di 30 min. Dopo altre 2 h a 22°C, la miscela di reazione è stata ripartita tra diclorometano e bicarbonato di sodio saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un residuo vetroso. Una cromatografia su gel di silice (gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano) dava, dopo una triturazione in acetonitrile, 0,104 g (73%) del composto del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,576 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_{23}H_{21}F_3N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 568,0931; trovato 568,0978. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,84 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,71 (s largo, 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).

Esempio 87

4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-ammina

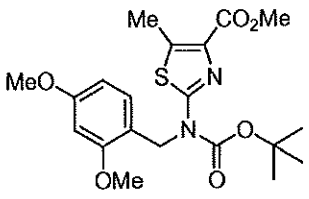


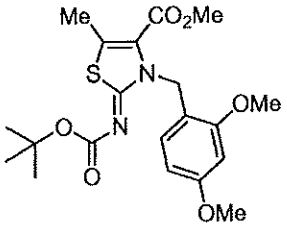
87A. Metil 2-((terz.-butossicarbonil)ammino)-5-metiltiazol-4-carbossilato



Una soluzione di metil 2-ammino-5-metiltiazol-4-carbossilato (1,00 g, 5,81 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) è stata trattata con di-terz.-butil dicarbonato (1,27 g, 5,81 mmol), aggiunto in un'unica porzione, seguito da trietilammina (1,619 mL, 11,61 mmol) e DMAP (0,040 g, 0,327 mmol). La soluzione risultante è stata agitata a 22°C per 18 h. La miscela di reazione è stata poi diluita con etil acetato (200 mL) e acqua (50 mL), e la fase organica è stata lavata in successione con acqua, acido cloridrico 0,1 N freddo, bicarbonato di sodio acquoso saturo e salamoia prima di essiccarla su solfato di magnesio anidro. L'evaporazione del solvente sotto pressione ridotta dava un olio limpido che è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con toluene-etil acetato, da 8:2 a 7:3), dando 1,319 g (83%) del materiale del titolo sotto forma di un solido di colore giallo pallido. LC (Metodo A): 2,049 min. LCMS (APCI): anal. calc. per $C_{11}H_{15}N_2O_4S$ $[M-H]^-$ m/z 271; trovato 271. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,24 (s largo, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

87B. Metil 2-((terz.-butossicarbonil)(2,4-dimetossibenzil)ammino)-5-metiltiazol-4-carbossilato e (Z)-metil 2-((terz.-butossicarbonil)immino)-3-(2,4-dimetossibenzil)-5-metil-2,3-diidrotiazol-4-carbossilato

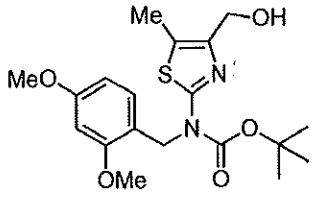




Una miscela di metil 2-((terz.-butossicarbonil)ammino)-5-metiltiazol-4-carbossilato (1,18 g, 4,33 mmol) e (2,4-dimetossifenil)metanolo (0,802 g, 4,77 mmol) in tetraidrofurano secco (40 mL) è stata trattata a 22°C con tri-n-

butilfosfina (2,67 mL, 10,83 mmol) aggiunta in un'unica porzione, seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,187 g, 8,67 mmol) in tetraidrofurano (25 mL) aggiunta a gocce nel corso di 40 min. Dopo averla agitata per altre 2 h, la miscela è stata ripartita tra etil acetato (250 mL) e bicarbonato di sodio acquoso saturo (20 mL). La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un residuo simile ad un gel. Una cromatografia su gel di silice (eluizione con etil acetato 0-5%-toluene) dava 0,993 g (54%) di metil 2-((terz.-butossicarbonil)(2,4-dimetossibenzil)ammino)-5-metiltiazol-4-carbossilato sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,388 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_{20}H_{27}N_2O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 423,1584; trovato 423,1474. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (s largo, 1H), 6,38 (d largo, 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). Un'ulteriore eluizione dava 0,287 g (16%) di (Z)-metil 2-((terz.-butossicarbonil)immino)-3-(2,4-dimetossibenzil)-5-metil-2,3-diidrotiazol-4-carbossilato sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,310 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_{20}H_{27}N_2O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 423,1584; trovato 423,1481. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

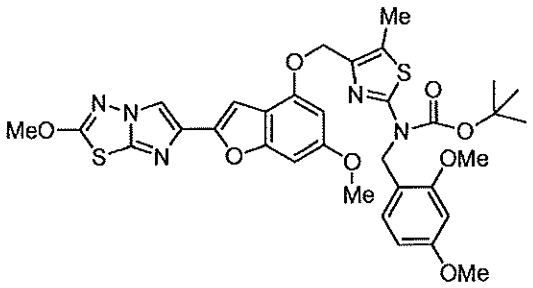
87C. terz.-Butil 2,4-dimetossibenzil(4-(idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)carbammato



Una soluzione sotto azoto di metil 2-((terz.-butossicarbonil)(2,4-dimetossibenzil)ammino)-5-metiltiazol-4-carbossilato (0,650 g, 1,538 mmol) in tetraidrofurano (15 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata con metanolo (0,124 mL, 3,08 mmol), seguito da boroidruro di litio (0,134 g, 6,15 mmol) aggiunto in un'unica porzione. Dopo 10 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la soluzione torbida risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 6 h. La miscela di reazione è stata nuovamente raffreddata su ghiaccio e spenta con acido acetico acquoso al 50% (1 mL). Una volta cessata l'evoluzione dell'idrogeno, la miscela di reazione è stata diluita con diclorometano (250 mL), lavata

con bicarbonato di sodio saturo e salamoia, e poi essiccata su solfato di magnesio anidro. Dopo una concentrazione sotto pressione ridotta, il residuo solido ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con diclorometano-etil acetato da 95:5 a 9:1), dando 0,488 g (80%) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,213 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_{19}H_{27}N_2O_5S$ $[M+H]^+$ m/z 395,1635; trovato 395,1627. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

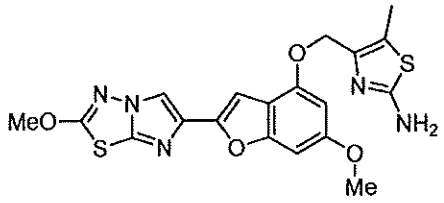
87D. terz.-Butil 2,4-dimetossibenzil(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)carbammato



Una miscela di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,378 g, 1,19 mmol) e terz.-butil 2,4-dimetossibenzil(4-(idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)carbammato (0,469 g, 1,19 mmol) in tetraidrofurano secco (30 mL) è stata trattata a 22°C con tri-n-butilfosfina (0,88 mL, 3,57 mmol) aggiunta in un'unica porzione, seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,450 g, 1,785 mmol) in tetraidrofurano (10 mL) aggiunta a gocce nel corso di 40 min. Dopo altre 2 h a 22°C, la miscela di reazione è stata ripartita tra diclorometano (300 mL) e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un residuo vetroso. Una cromatografia su gel di silice (eluizione con etil acetato 0-5%-diclorometano) dava 0,622 g (75%) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,703 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_{33}H_{36}N_5O_8S_2$ $[M+H]^+$ m/z 694,2005; trovato 694,2006. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s

largo, 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).

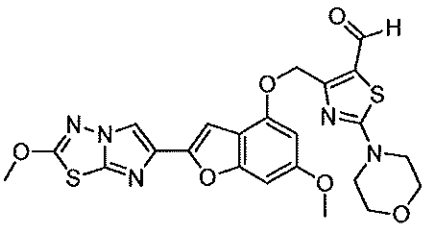
Esempio 87. 4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-ammina



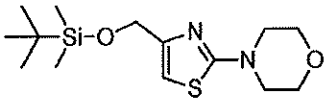
Ad una miscela di terz.-butil 2,4-dimetossibenzil(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)carbammato (0,643 g, 0,927 mmol) e 1,2,3,4,5-pentametilbenzene (2,40 g, 16,19 mmol) in diclorometano (10 mL) è stato aggiunto acido 2,2,2-trifluoroacetico (15 mL, 196 mmol) in un'unica porzione, e la soluzione limpida risultante è stata agitata a 23°C per 3 h. Le materie volatili sono state poi fatte evaporare sotto pressione ridotta, e il residuo è stato ripartito tra diclorometano (500 mL) e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase acquosa è stata separata e retroestratta con diclorometano (2 x 50 mL), e l'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio anidro e fatto evaporare sotto pressione ridotta, dando un residuo bianco. Questo residuo solido è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con MeOH 1-5%-diclorometano), dando 0,351 g (85%) del composto del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,189 min. HRMS(ESI): anal. calc. per $C_{19}H_{18}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 444,0795; trovato 444,0797. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (s largo, 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).

Esempio 88

4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldeide

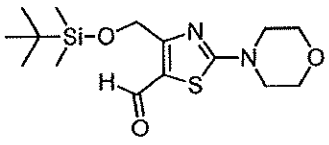


88A. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina



In una fiala a pressione da 50 mL, una miscela di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)-metil)tiazolo (Esempio 37B, 2,46 g, 7,98 mmol) e morfolina (3,13 mL, 35,9 mmol) in THF (7 mL) è stata riscaldata a 83°C per 48 h. La miscela raffreddata è stata poi fatta evaporare sotto vuoto, e il residuo è stato diluito con etil acetato (200 mL) e lavato in successione con acqua, HCl 0,1 N freddo, bicarbonato di sodio saturo e salamoia. Dopo un'essiccazione su solfato di magnesio anidro, il solvente è stato fatto evaporare, e il residuo oleoso ottenuto, di colore giallo chiaro, è stato purificato via cromatografia flash su Isco (cartuccia da 40 g, eluizione con etil acetato 0-9%-DCM), dando un olio giallo (1,98 g, 79%). Una distillazione (Kugelrohr) di questo olio sotto vuoto dava 1,85 g (74%) del composto del titolo sotto forma di un olio di colore giallo chiaro: p.e. 105-115°C/0,04 torr. LC (Metodo F): 2,205 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{14}H_{27}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 315,156, trovato 315,158. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

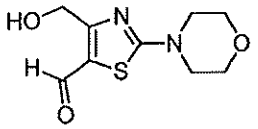
88B. 4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldeide



Una soluzione di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina (0,400 g, 1,272 mmol) in THF anidro (10 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto azoto e poi addizionata a gocce con una soluzione di BuLi (1,6 M in

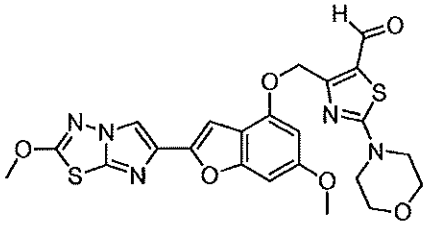
esani, 1,11 ml, 1,780 mmol) nel corso di 10 min. La miscela risultante è stata agitata a -78°C per 30 min. prima di addizionarla a gocce con DMF secca (0,591 mL, 7,63 mmol). Dopo averla agitata per 2 h a -78°C, la miscela è stata lasciata scaldare fino a temperatura ambiente. Una volta completata la reazione (LC), è stato aggiunto NH_4Cl acquoso saturo (3 mL), e la miscela risultante è stata agitata per 10 min. a 20°C prima di diluirla in DCM (50 mL) e lavarla con salamoia. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, e il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (DCM da 60 a 100%-esani), dando il prodotto del titolo sotto forma di un solido di colore giallo acceso (0,20 g, 46%). LCMS (APCI): calc. per $C_{15}H_{27}N_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 343,14, trovato 343,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 10,22 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,78 - 3,83 (m, 4H), 3,56 - 3,63 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

88C. 4-(Idrossimetil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldeide



Ad una soluzione sotto N_2 di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldeide (0,200 g, 0,584 mmol) in THF anidro (5 mL) è stato aggiunto a gocce TBAF (2,7 M in THF, 0,427 mL, 1,168 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione è stata successivamente diluita con DCM, lavata con $NaHCO_3$ acquoso e salamoia, e poi essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), rendendo il prodotto sotto forma di un solido giallo (0,102 g, 77%). LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 229,06, trovato 229,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

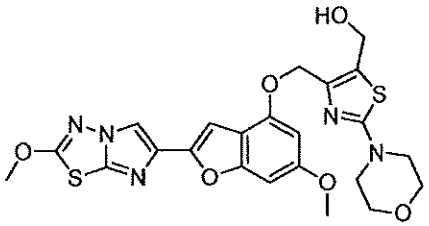
Esempio 88. 4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldeide



Il 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,139 g, 0,438 mmol) e 4-(idrossimetil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldeide (0,100 g, 0,438 mmol) sono stati fatti reagire come descritto nell'Esempio 86. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, e il residuo grezzo è stato sospeso in CH_3CN, sonicato e filtrato. Il solido risultante è stato purificato su ISCO usando una colonna REDISEP® Gold da 4 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM). Il materiale ottenuto è stato sospeso in CH_3CN, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,100 g, 43%). LC (Metodo C): 2,287 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{22}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 528,093, trovato 528,0988. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 89

(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanolo

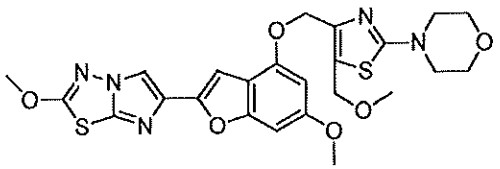


In una beuta da 50 mL sotto un'atmosfera di azoto, una soluzione di 4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbaldeide (0,088 g, 0,167 mmol) in THF anidro (10 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata con MeOH (6,75 µl, 0,167 mmol), seguito da $LiBH_4$ (3,63 mg, 0,167

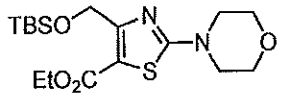
mmol). La miscela risultante è stata agitata a 0°C per 1 h prima di spegnerla con MeOH (5 mL) e agitarla a temperatura ambiente per 10 min. La miscela di reazione è stata poi diluita con DCM, lavata con $NaHCO_3$ acquoso e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 100%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,084 g, 95%). LC (Metodo C): 2,062 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{24}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 530,109, trovato 530,114. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 90

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][[1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-(metossimetil)tiazol-2-il)morfolina



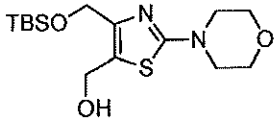
90A. Etil 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbossilato



Una soluzione di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina (Esempio 88A, 0,060 g, 0,191 mmol) in THF anidro (2 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,5 M in esani, 0,165 mL, 0,248 mmol). La soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata per 35 min. alla stessa temperatura prima di addizionarla a gocce con etil cloroformiato (0,027 mL, 0,286 mmol). Dopo averla lasciata scaldare a temperatura ambiente nel corso di 2 h, la miscela risultante è stata ripartita tra etil acetato e cloruro di ammonio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in

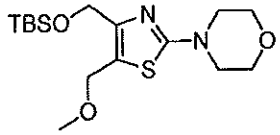
diclorometano) dava 0,065 g (88%) del composto del titolo. LC (Metodo B): 2,999 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{17}H_{31}N_2O_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 387,18; trovato 387,2.

90B. (4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanolo



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-carbossilato (0,065 g, 0,168 mmol) in tetraidrofurano (5 mL) è stato aggiunto metanolo (0,020 mL, 0,504 mmol), seguito da boroidruro di litio (0,0073 g, 0,336 mmol). Dopo 15 min. a 0°C, il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela di reazione è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente sotto agitazione per 3 h. La miscela di reazione è stata poi ripartita con diclorometano-cloruro di ammonio acquoso saturo, e la fase acquosa è stata separata e retroestratta con diclorometano (x3). L'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio anidro e fatto evaporare sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano) dava 0,048 g (83%) del composto del titolo. LC (Metodo A): 2,017 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{15}H_{29}N_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 345,1668; trovato 345,1662. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,74 (s, 2H), 4,68 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,74-3,84 (m, 4H), 3,36-3,47 (m, 4H), 2,63 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,15 (s, 6H).

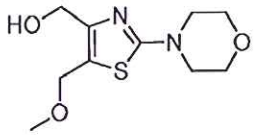
90C. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-(metossimetil)tiazol-2-il)morfolina



Ad una soluzione raffreddata a -15°C sotto azoto di (4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)metanolo (0,048 g, 0,139 mmol) in N,N-dimetilformammide (2,5 mL) è stato aggiunto idruro di sodio (dispersione al 60% in olio, 0,017 g, 0,418 mmol), e la miscela è stata agitata tra -15°C e -10°C per 25 min. È stato poi aggiunto iodometano (0,044 mL, 0,697 mmol), e la miscela risultante è stata agitata alla stessa temperatura per 4 h prima di

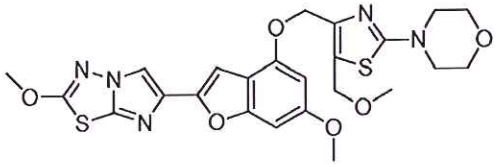
ripartirla tra etere e cloruro di ammonio acquoso saturo. La fase acquosa è stata separata e retroestratta con etere (x3), e l'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio anidro e fatto evaporare sotto vuoto. Ciò forniva il composto del titolo (0,050 g, 100%) che è stato usato come era nel passaggio successivo, senza ulteriori purificazioni. LC (Metodo A): 2,224 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{16}H_{31}N_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 359,1825; trovato 359,1819.

90D. (5-(Metossimetil)-2-morfolinotiazol-4-il)metanolo



Una soluzione sotto azoto di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-(metossimetil)tiazol-2-il)morfolina (0,050 g, 0,139 mmol) in tetraidrofurano secco (4 mL) è stata trattata a gocce con trietilammina trifluoridrato (0,136 mL, 0,837 mmol), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 36 h. La miscela di reazione è stata poi ripartita con diclorometano-bicarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano) dava 0,025 g (74%) del composto del titolo sotto forma di un solido cristallino bianco. LC (Metodo A): 0,933 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{10}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 245,0960; trovato 245,0954. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 4,55 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,77-3,84 (m, 4H), 3,41-3,49 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,46 (s largo, 1H).

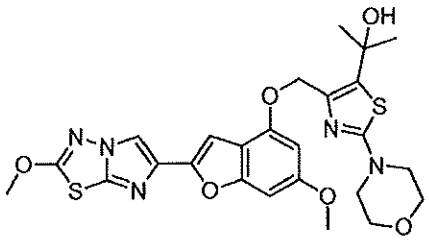
Esempio 90. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-(metossimetil)tiazol-2-il)morfolina



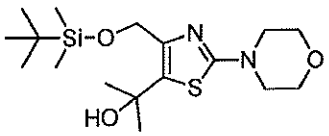
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura generale di accoppiamento di Mitsunobu descritta nell'Esempio 86. LC (Metodo A): 2,191 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{26}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 544,1325; trovato 544,1322. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,70 (d, J = 0,78 Hz, 1H), 6,47-6,52 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,77-3,89 (m, 7H), 3,43-3,52 (m, 4H), 3,33 (s, 3H).

Esempio 91

2-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-olo



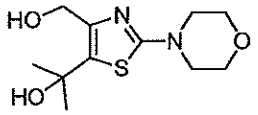
91A. 2-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-olo



Una soluzione sotto azoto di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina (Esempio 88A, 0,100 g, 0,318 mmol) in THF anidro (5 mL) è stata raffreddata a -78°C e poi addizionata a gocce con una soluzione di n-BuLi (1,26 M in esani, 0,454 mL, 0,572 mmol) nel corso di 10 min. La miscela risultante è stata agitata a -78°C per 30 min. prima di addizionarla a gocce con acetone secco (1,0 mL, 13,62 mmol). La miscela di reazione è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente, ed è stata agitata per altre 2 h prima di spegnerla con NH_4Cl acquoso saturo (5 mL). La miscela è stata diluita con DCM (50 mL), lavata con salamoia e, dopo una concentrazione sotto pressione ridotta, il materiale grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 50%-DCM), dando il

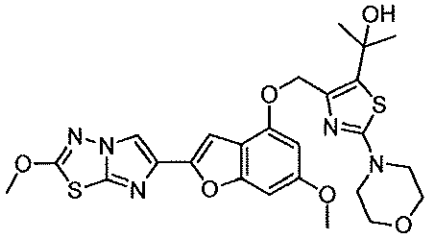
prodotto desiderato (0,040 g, 25%) sotto forma di un olio incolore che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,072 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{17}H_{33}N_2O_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 373,20, trovato 373,20.

91 B. 2-(4-(Idrossimetil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-olo



Ad una soluzione sotto N_2 di 2-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-olo (0,040 g, 0,107 mmol) in THF anidro (2 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (0,105 mL, 0,644 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata poi diluita con DCM, e la soluzione è stata lavata con $NaHCO_3$ acquoso, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,019 g, 69%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{19}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 259,104, trovato 259,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,70 (s, 2H), 3,76 - 3,83 (m, 4H), 3,36 - 3,43 (m, 4H), 3,07 (s largo, 1H), 2,94 (s largo, 1H), 1,63 (s, 6H).

Esempio 91. 2-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-olo

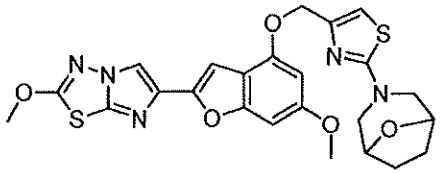


Il 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,023 g, 0,074 mmol) e 2-(4-(idrossimetil)-2-morfolinotiazol-5-il)propan-2-olo (0,019 g, 0,074 mmol) sono stati fatti reagire come descritto nell'Esempio 86. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, e il residuo è stato sospeso in CH_3CN, sonicato e filtrato. Il solido risultante è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 4 g (EtOAc

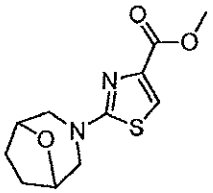
da 0 a 70%-DCM), e il materiale ottenuto è stato sospeso in CH_3CN, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,005 g, 13%). LC (Metodo C): 2,047 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{28}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 558,140, trovato 558,1482. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 92

3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottano

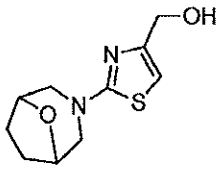


92A. Metil2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)tiazol-4-carbossilato



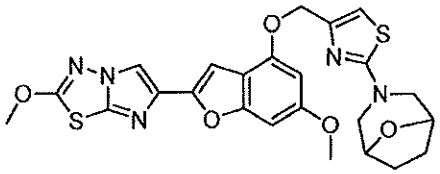
Una soluzione di biciclomorfolina (0,52 mL, 4,75 mmol) in THF (10 mL) è stata trattata con metil 2-bromotiazol-4-carbossilato (1,0 g, 4,24 mmol) e DIEA (1,66 mL, 9,50 mmol), e la miscela risultante è stata posta a riflusso per 18 h sotto N_2. La miscela di reazione è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 40%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di una gomma gialla (0,740 g, 62%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{15}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 255,07, trovato 255,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,48 (s, 1H), 4,48 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,37 (dd, J = 11,9, 2,5 Hz, 2H), 1,98 - 2,07 (m, 2H), 1,86 - 1,94 (m, 2H).

92B. (2-(8-Ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)tiazol-4-il)metanolo



In una beuta da 50 mL sotto un'atmosfera di azoto, una soluzione di metil 2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)tiazol-4-carbossilato (0,740 g, 2,91 mmol) in THF anidro (15 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata con $LiBH_4$ (0,127 g, 5,82 mmol), seguito da MeOH (0,24 mL, 5,82 mmol). Dopo 10 min. a 0°C, il bagno è stato rimosso, e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di reazione è stata poi spenta con MeOH (10 mL) e concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato dissolto in DCM ed essiccato su $MgSO_4$. Le materie volatili sono state rimosse sotto pressione ridotta, e il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando l'alcool del titolo (0,60 g, 91%) sotto forma di un olio incolore che, lasciato indisturbato sotto vuoto, si solidificava in un solido bianco. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{15}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 227,08, trovato 227,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,41 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,02 (dt, J = 12,2, 6,2 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 12,1, 2,0 Hz, 2H), 2,78 (s largo, 1H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 1,88 - 1,92 (m, 2H).

Esempio 92. 3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottano

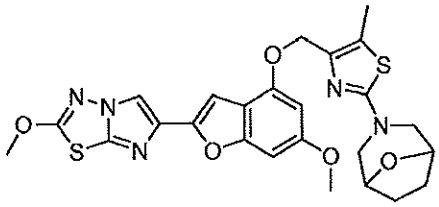


Il 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) e (2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)tiazol-4-il)metanolo (0,055 g, 0,24 mmol) sono stati fatti reagire come descritto nell'Esempio 86. Il materiale grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 4 g

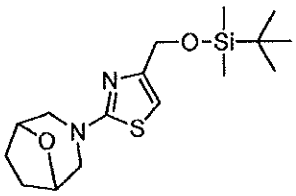
(EtOAc da 0 a 45%-DCM), e il materiale ottenuto è stato triturato con CH_3CN, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di color crema (0,032 g, 28%). LC (Metodo C): 2,262 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 526,114, trovato 526,124. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) 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 (s largo, 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).

Esempio 93

3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo-[3,2,1]-ottano



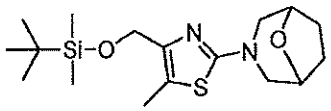
93A. 3-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1] ottano



Ad una soluzione raffreddata a 0°C sotto N_2 di (2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)tiazol-4-il)metanolo (0,490 g, 2,165 mmol) in DMF (10 mL) sono stati aggiunti prima TBDMS-Cl (0,653 g, 4,33 mmol) e poi imidazolo (0,339 g, 4,98 mmol). La miscela di reazione è stata portata a temperatura ambiente nel corso di 10 min., ed è stata agitata alla stessa temperatura per 18 h. La miscela è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C, ed è stata addizionata con EtOH (2 mL). Dopo 10 min., la miscela è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente, ed è stata poi ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. Lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e fatto evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 0 a 20%-DCM),

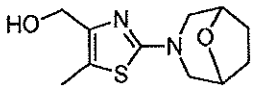
dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,70 g, 95%). LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{29}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 341,16, trovato 341,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,30 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32 - 4,37 (m, 2H), 3,38 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,18 (dd, J = 11,7, 2,3 Hz, 2H), 1,84 - 1,91 (m, 2H), 1,76 - 1,83 (m, 2H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

93B. 3-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottano



Una soluzione di 3-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]-ottano (0,700 g, 2,055 mmol) in THF anidro (20 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto azoto e addizionata a gocce, nel corso di 10 min., con una soluzione di BuLi (1,6 M in esani, 2,70 mL, 4,32 mmol). Dopo averla agitata a -78°C per 30 min., la miscela risultante è stata è stata trattata a gocce con iodometano (0,257 mL, 4,11 mmol). Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata agitata per 2 h a temperatura ambiente prima di spegnerla con NH_4Cl acquoso saturo (5 mL). Dopo averla agitata per 10 min., la miscela è stata diluita con DCM (100 mL) e lavata con salamoia. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, e il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 40%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio giallo (0,514 g, 71%). LCMS (APCI): calc. per $C_{17}H_{31}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 355,18, trovato 355,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,55 - 4,61 (m, 2H), 4,40 - 4,47 (m, 2H), 3,44 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 3,24 (dd, J = 12,1, 2,3 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,93 - 2,01 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

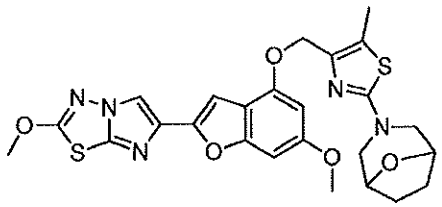
93C. (2-(8-Ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)-5-metiltiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione sotto N_2 di 3-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottano (0,514 g, 1,450 mmol) in THF anidro (10 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (1,3 mL, 7,98 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. La miscela di

reazione è stata poi spenta con MeOH e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,278 g, 80%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 241,09, trovato 241,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

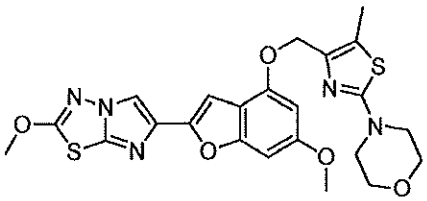
Esempio 93. 3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo-[3,2,1]-ottano



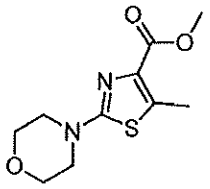
Il 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,070 g, 0,22 mmol) e (2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)-5-metiltiazol-4-il)metanolo (0,058 g, 0,24 mmol) sono stati fatti reagire come descritto nell'Esempio 86. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, e il residuo è stato sospeso in CH_3CN, sonicato e filtrato. Il solido risultante è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 4 g (EtOAc da 0 a 70%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,056 g, 47%). LC (Metodo C): 2,182 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{25}H_{26}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 540,130, trovato 540,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 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).

Esempio 94

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il) ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)morfolina



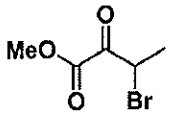
94A. Metil 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carbossilato



Una soluzione di metil 2-bromo-5-metiltiazol-4-carbossilato (2,80 g, 11,86 mmol) e morfolina (4,5 mL, 51,7 mmol) in THF (10 mL) è stata riscaldata a riflusso sotto azoto per 18 h. Le materie volatili sono state poi rimosse sotto pressione ridotta, e il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 40 g (EtOAc da 0 a 40%-DCM), dando il composto del titolo (2,20 g, 77%) sotto forma di un solido giallo. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{15}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 243,07, trovato 243,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 3,89 (s, 3H), 3,77-3,83 (m, 4H), 3,41-3,47 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).

In alternativa, l'Esempio 94A, metil 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carbossilato, è stato preparato nel seguente modo:

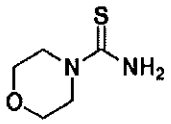
94AA. Metil 3-bromo-2-ossobutanoato



Una beuta con fondo arrotondato a 4 colli da 5 L munita di agitatore meccanico, termocoppia per la temperatura, condensatore e imbuto di addizione da 1 L è stata caricata con bromuro di rame(II) (962 g, 4310 mmol) ed etil acetato (2 L). È stata aggiunta a gocce una soluzione di metil 2-chetobutirrato (250 g, 2150 mmol) in $CHCl_3$ (828

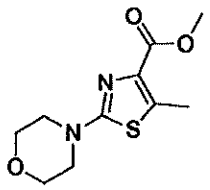
mL). È stato collegato un abbattitore ad umido (400 mL di NaOH 1N), e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso (75°C). La reazione aveva inizialmente un colore verde scuro e, man mano che il riscaldamento procedeva, assumeva un colore verde chiaro con formazione di un precipitato bianco. Dopo un'ora a riflusso, una RMN indicava che la reazione era completa. La reazione è stata raffreddata a t.a. e filtrata attraverso una compressa di CELITE®. Il filtrato è stato concentrato in un olio, dissolto in cloruro di metilene (500 mL) e nuovamente filtrato attraverso CELITE®. Il filtrato è stato poi fatto passare attraverso una compressa di gel di silice, ed è stato eluito con etil acetato. Una concentrazione del filtrato forniva il bromochetoestere del titolo (399 g, 2040 mmol, 95%) sotto forma di un olio giallo. ^{1}H RMN (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-carbotioammide



Ad una soluzione di morfolina (199 g, 2280 mmol) in $CHCl_3$ (1 L) è stato aggiunto a gocce isotiocianatotrimetilsilano (150 g, 1140 mmol). Si formava quasi immediatamente un precipitato bianco, e la reazione è stata agitata a t.a. per 1 h. La reazione è stata poi filtrata, e il solido risultante è stato lavato con altro $CHCl_3$ ed essiccato sotto vuoto, dando la tiourea del titolo sotto forma di un solido bianco. (137 g, 937 mmol, 82%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81 - 3,71 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H).

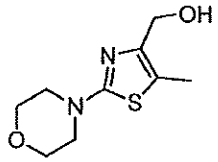
94A. Metil 5-metil-2-morfolinotiazol-4-carbossilato



In una soluzione di morfolin-4-carbotioammide (Esempio 94AAA, 175 g, 1200 mmol) in metanolo (500 mL) è stato caricato metil 3-bromo-2-ossobutanoato (Esempio 94AA, 233 g, 1200 mmol). La reazione è stata poi riscaldata a riflusso per 1 ora, raffreddata a t.a. e filtrata. Il filtrato è stato concentrato, e il prodotto grezzo è stato purificato via

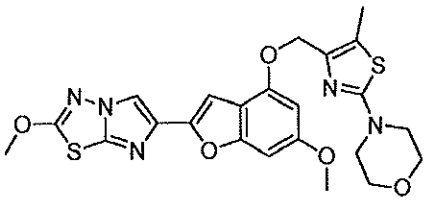
cromatografia su gel di silice. Il tiazolo del titolo (206 g, 850 mmol, 71%) è stato isolato sotto forma di un olio giallo (vedere la procedura riportata sopra per i dati analitici).

94B. (5-Metil-2-morfolinotiazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato secondo il protocollo descritto per l'Esempio 92B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 24 g (EtOAc da 0 a 50%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,086 g, 51%). LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{15}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 215,08, trovato 215,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

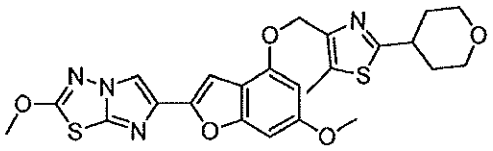
Esempio 94. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)morfolina



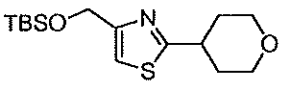
Il composto del titolo è stato preparato secondo il protocollo descritto per l'Esempio 86. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO usando una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 40%-DCM), e il solido ottenuto è stato sospeso in MeOH, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,094 g, 53%). LC (Metodo C): 2,314 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 514,122, trovato 514,126. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 95

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((5-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

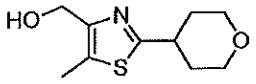


95A. 4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo



Ad una soluzione a temperatura ambiente di (2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,075 g, 0,376 mmol) in diclorometano (5 mL) è stato aggiunto imidazolo (0,0384 g, 0,565 mmol), seguito da terz.-butilclorodimetilsilano (0,071 g, 0,470 mmol). La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h prima di spegnerla con metanolo e concentrarla sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 24 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano (da 0 a 50%), dando il composto del titolo puro (0,102 g, 86%). LC (Metodo A): 2,416 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{15}H_{28}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 314,16, trovato 314,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

95B. (5-Metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo

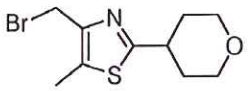


Ad una soluzione a -78°C sotto azoto di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (1,38 g, 4,40 mmol) in THF anidro (50 mL) è stato aggiunto a gocce n-BuLi (1,5 M in esani, 4,40 mL, 6,60 mmol). La miscela di reazione è stata agitata per 20 min. alla stessa temperatura prima di addizionarla con metil ioduro (0,826 mL,

13,20 mmol). La miscela di reazione risultante è stata successivamente scaldata a -20°C nel corso di 2 h, ed è stata poi spenta con metanolo e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo ottenuto è stato dissolto in diclorometano, lavato con acqua e salamoia, essiccato ($MgSO_4$) e fatto evaporare. Il prodotto grezzo (1,44 g, 100%) è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,648 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{30}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 328,18, trovato 328,2.

Ad una soluzione a temperatura ambiente di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (1,44 g, 4,40 mmol) in THF (30 mL) è stato aggiunto TBAF (soluzione al 75% in acqua, 2,381 mL, 6,60 mmol), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. È stato poi aggiunto un altro equivalente di TBAF (soluzione al 75% in acqua, 1,587 mL, 4,40 mmol), e l'agitazione a temperatura ambiente è stata proseguita per altre 3 h. La miscela di reazione è stata spenta con acqua, e il prodotto è stato estratto con diclorometano (3x). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 40 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano (da 0 a 100%), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,782 g, 83%). LC (Metodo A): 1,255 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 214,09, trovato 214,2. ^1H RMN (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 (s largo, 1H).

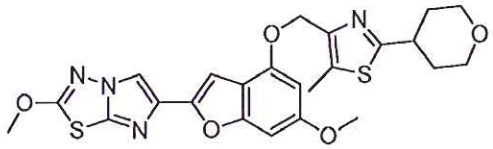
95C. 4-(Bromometil)-5-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo



Ad una soluzione raffreddata a 0°C di (5-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (250 mg, 1,172 mmol) in diclorometano (25 mL) è stata aggiunta tribromofosfina (0,055 mL, 0,586 mmol). Dopo un'agitazione di 5 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 h. La miscela di reazione è stata versata in una miscela di etil acetato e bicarbonato di sodio acquoso saturo, e lo strato organico è stato lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con una miscela di etil acetato in diclorometano (1:1)

come eluente, dando il prodotto sotto forma di un solido bianco (0,285 g, 88%). LC (Metodo A): 1,828 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{15}BrNOS$ $[M+H]^+$ m/z 276,01, trovato 276,0. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

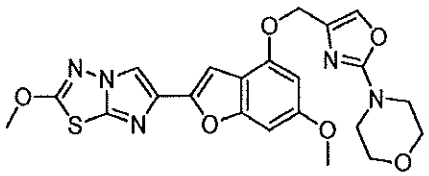
Esempio 95. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((5-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



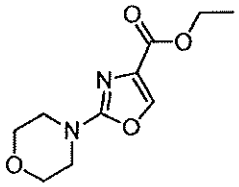
Ad una soluzione sotto azoto di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,060 g, 0,189 mmol) e 4-(bromometil)-5-metil-2-(tetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (0,055 g, 0,199 mmol) in DMF (5 mL) è stato aggiunto carbonato di potassio (0,065 g, 0,473 mmol), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1,25 h. La miscela di reazione grezza è stata dissolta con diclorometano, lavata con acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano (da 0 a 50%). Il solido bianco ottenuto è stato triturato in acetonitrile, dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,050 g, 52%). LC (Metodo A): 2,348 min. LCMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{25}N_4O_5S_2[M+H]^+$ m/z 513,1266, trovato 513,1299. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 96

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)ossazol-2-il)morfolina

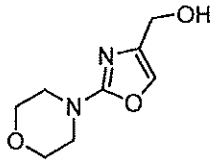


96A. Etil 2-morfolinossazol-4-carbossilato



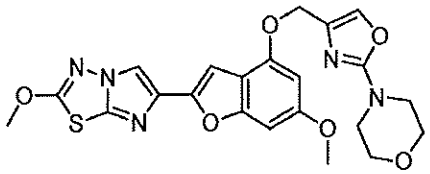
Ad una soluzione di morfolina (1,5 mL, 17,22 mmol) in THF anidro (10 mL) è stato aggiunto etil 2-bromoossazol-4-carbossilato (1,00 g, 4,55 mmol). La miscela è stata poi riscaldata a 95°C per 18 h sotto N_2. La miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta, e il materiale grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un olio giallo (1,02 g, 99%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{15}N_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z 227,10, trovato 227,1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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-Morfolinossazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato da etil 2-morfolinossazol-4-carbossilato (1,029 g, 4,55 mmol) usando il protocollo descritto nell'Esempio 92B. La miscela grezza prodotta è stata purificata su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 12 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,354 g, 42%). LCMS (APCI): calc. per $C_8H_{13}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 185,09, trovato 185,1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

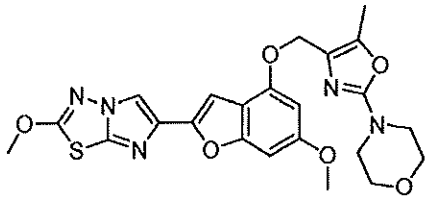
Esempio 96. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-ossazol-2-il)morfolina



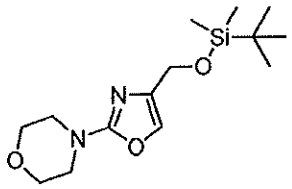
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura generale descritta per l'Esempio 86. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO usando una colonna REDISEP® Gold da 4 g (EtOAc da 0 a 80%-DCM), e il materiale ottenuto è stato sospeso in CH_3CN, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,060 g, 56%). LC (Metodo C): 2,173 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{22}H_{22}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 483,129, trovato 484,132. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 97

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metilossazol-2-il)morfolina

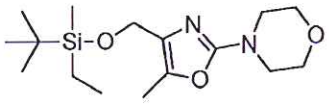


97A. 4-(4(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)ossazol-2-il)morfolina



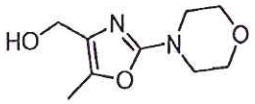
Il composto del titolo è stato preparato da (2-morfolinossazol-4-il)metanolo (0,250 g, 1,36 mmol) usando il protocollo descritto per l'Esempio 92C. La miscela grezza prodotta è stata purificata su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 12 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,354 g, 42%). LCMS (APCI): calc. per $C_{14}H_{27}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$ m/z 299,17, trovato 299,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

97B. 4-(4-(((terz.-Butil(etil)(metil)silil)ossi)metil)-5-metilossazol-2-il)morfolina



Il composto del titolo è stato preparato da 4-(4(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)ossazol-2-il)morfolina (0,296 g, 0,99 mmol) secondo il protocollo descritto nell'Esempio 93B. La miscela grezza prodotta è stata purificata su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 12 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un olio incolore (0,127 g, 32%). LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{31}N_2O_3Si$ $[M+H]^+$ m/z 327,20, trovato 327,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

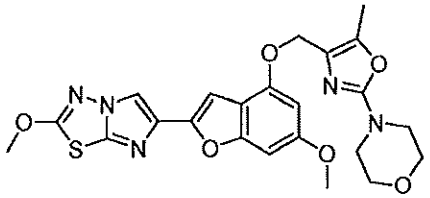
97C. (5-Metil-2-morfolinossazol-4-il)metanolo



Il composto del titolo è stato preparato da 4-(4(((terz.-butil(etil)(metil)silil)ossi)metil)-5-metilossazol-2-il)morfolina (0,124 g, 0,38 mmol) secondo il protocollo descritto nell'Esempio 93C. La miscela grezza prodotta è stata purificata su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando un olio che è stato dissolto in DCM (100 mL) e lavato con HCl 1N (2 x 30 mL). Dopo averlo basificato a pH 8 con Na_2CO_3 solido, lo strato acquoso è stato retroestratto con DCM (5 x 20 mL). La fase organica combinata è stata essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata, dando il prodotto desiderato sotto forma della base libera (0,035 g, 34%). LCMS (APCI): calc. per

$C_9H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 199,11, trovato 199,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,42 (s largo, 2H), 3,74-3,81 (m, 4H), 3,41-3,48 (m, 4H), 2,18-2,26 (m, 4H).

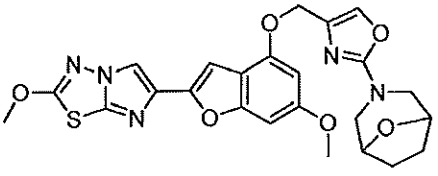
Esempio 97. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metilossazol-2-il)morfolina



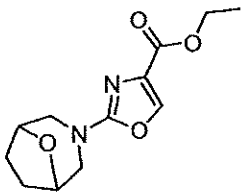
Il 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,042 g, 0,13 mmol) e (2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)-5-metiltiazol-4-il)metanolo (0,026 g, 0,13 mmol) sono stati fatti reagire come descritto nell'Esempio 86. La miscela di reazione è stata concentrata sotto vuoto, e il residuo è stato sospeso in CH_3CN, sonicato e filtrato. Il solido risultante è stato purificato su ISCO usando una colonna REDISEP® Gold da 4 g (EtOAc da 0 a 70%-DCM), e il materiale ottenuto è stato sospeso in CH_3CN, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,022 g, 34%). LC (Metodo C): 2,126 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{23}H_{24}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 498,14, trovato 498,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 98

3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)ossazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottano

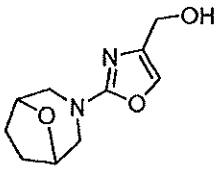


98A. Etil 2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)ossazol-4-carbossilato



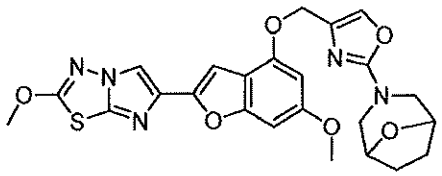
Ad una soluzione di 8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottano (0,292 mL, 2,65 mmol) in THF (10 mL) è stato aggiunto etil 2-bromoossazol-4-carbossilato (0,583 g, 2,65 mmol), seguito da DIEA (0,926 mL, 5,30 mmol). La miscela è stata riscaldata a riflusso per 18 h sotto N_2. La miscela di reazione raffreddata è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 45%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido di colore giallo pallido (0,592 g, 89%). LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{17}N_2O_4$ $[M+H]^+$ m/z 253,11, trovato 253,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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-Ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)ossazol-4-il)metanolo



Il composto del titolo è stato preparato da etil 2-(8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottan-3-il)ossazol-4-carbossilato secondo il metodo descritto nell'Esempio 92B. La miscela grezza prodotta è stata purificata su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), e il materiale ottenuto è stato sospeso in MeOH, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,382 g, 77%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{15}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z 211,11, trovato 211,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

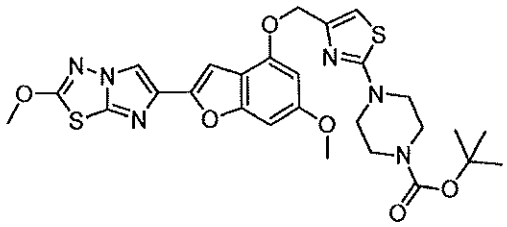
Esempio 98. 3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-ossazol-2-il)-8-ossa-3-azabiciclo[3,2,1]ottano



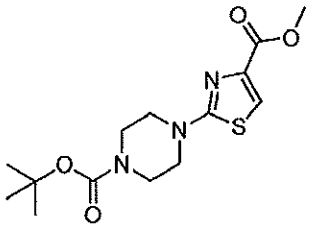
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta per la sintesi dell'Esempio 92B. La miscela grezza prodotta è stata purificata su ISCO usando una colonna REDISEP® Gold da 12 g (EtOAc da 0 a 80%-DCM), e il materiale ottenuto è stato nuovamente sospeso in CH_3CN, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,046 g, 41%). LC (Metodo C): 2,218 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{24}H_{24}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z 510,15, trovato 510,2. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 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).

Esempio 99

terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)piperazin-1-carbossilato

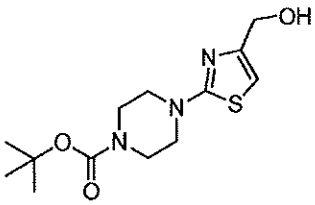


99A. Metil 2-(4-(terz.-butossicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carbossilato



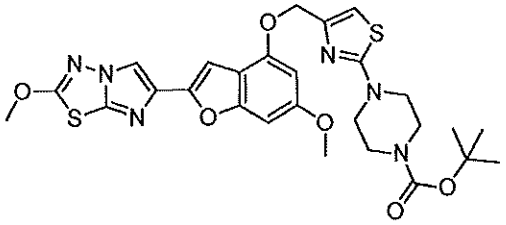
Ad una soluzione di terz.-butil piperazin-1-carbossilato (3,77 g, 20,26 mmol) in MeOH (40 mL) è stato aggiunto metil 2-bromotiazol-4-carbossilato (1,50 g, 6,75 mmol), seguito da DIEA (6,25 mL, 35,8 mmol). La miscela è stata successivamente riscaldata a riflusso per 18 h sotto N_2. La miscela raffreddata è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 40 g (EtOAc da 0 a 30%-DCM), dando il prodotto sotto forma di un solido di color crema (0,579 g, 26%). LCMS (APCI): calc. per $C_{14}H_{22}N_3O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 328,13, trovato 328,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,50 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (s largo, 8H), 1,47-1,51 (m, 9H).

99B. Metil2-(4-(terz.-butossicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carbossilato



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (MeOH da 0 a 20%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di una schiuma bianca (0,494 g, 93%). LCMS (APCI): calc. per $C_{13}H_{22}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 300,13, trovato 300,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,45 (s, 1H), 4,56 (s largo, 2H), 3,53-3,61 (m, 4H), 3,49 (s largo, 4H), 3,35-3,44 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).

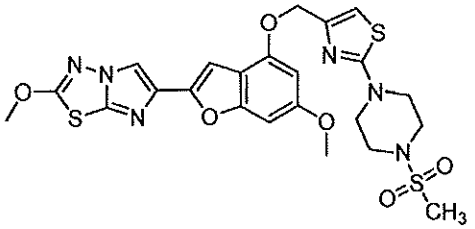
Esempio 99. terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperazin-1-carbossilato



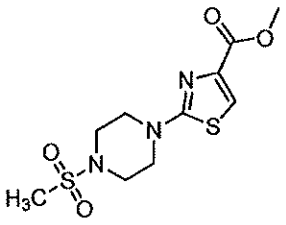
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 86, ed è stato isolato sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,339 g, 38%). LC (Metodo C): 1,602 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{31}N_6O_6S_2[M+H]^+$ m/z 599,175, trovato 599,177. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 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 (s largo, 4H), 1,49 (s, 9H).

Esempio 100

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(metilsolfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

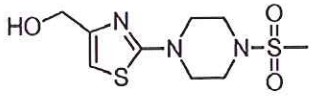


100A. Metil 2-(4-(metilsolfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carbossilato



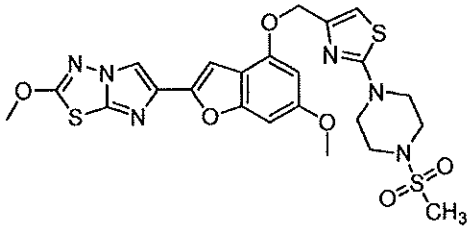
Ad una soluzione di metil 2-(4-(terz.-butossicarbonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carbossilato (0,20 g, 0,61 mmol) in DCM (5 mL) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (2 mL, 26 mmol). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 3 h, la miscela risultante è stata concentrata sotto pressione ridotta, e il residuo grezzo è stato usato come era nel passaggio successivo. Il sale TFA di metil 2-(piperazin-1-il)tiazol-4-carbossilato risultante (0,32 g, 0,94 mmol) è stato dissolto in DCM (10 mL), trattato con trietilammina (1,10 mL, 7,92 mmol) e agitato a 25°C per 5 min. La miscela è stata poi raffreddata a 0°C e addizionata con metansolfonil cloruro (0,10 mL, 1,29 mmol), e la miscela è stata agitata a 0°C per 4 h prima di lasciarla in agitazione per una notte a 25°C. La miscela di reazione è stata poi diluita con DCM, lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 35%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,281, 98%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{16}N_3O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 306,06, trovato 306,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

100B. (2-(4-(Metilsolfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (MeOH da 0 a 20%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di una schiuma bianca (0,215 g, 84%). LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{16}N_3O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 278,06, trovato 278,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,50 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,80 (s largo, 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).

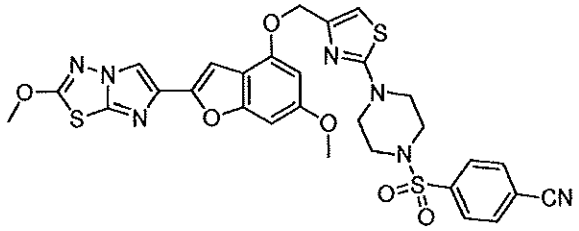
Esempio 100. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(metilsolfonil)piperazin-1-il) tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



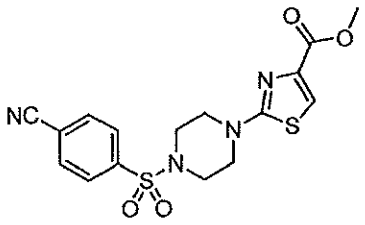
Il composto del titolo è stato preparato e purificato secondo il metodo descritto nell'Esempio 86, ed è stato isolato sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,038 g, 30%). LC (Metodo C): 2,225 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{25}N_6O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 577,0998, trovato 577,1017. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 101

4-((4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)solfonil)benzonitrile

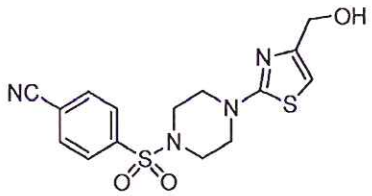


101A. Metil 2-(4-((4-cianofenil)solfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carbossilato



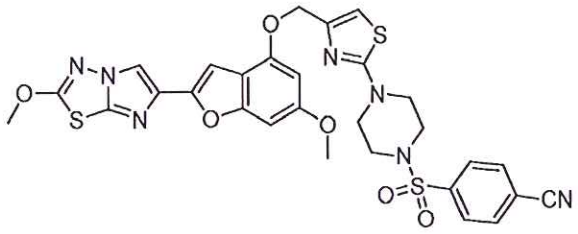
Il composto è stato preparato usando la procedura descritta nell'Esempio 100A di sopra. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 40%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,222 g, 93%). LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{17}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 393,07, trovato 393,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

101B. 4-((4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)solfonil)benzonitrile



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,103 g, 50%). LCMS (APCI): calc. per $C_{15}H_{17}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 365,06, trovato 365,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,83-7,95 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,84 (s largo, 3H), 3,54-3,67 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 3H), 3,15-3,22 (m, 1H).

Esempio 101. 4-((4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)piperazin-1-il)solfonil)benzonitrile

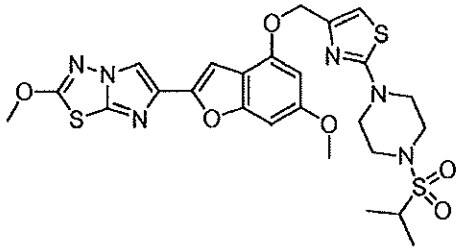


Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 86. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM), dando il composto del

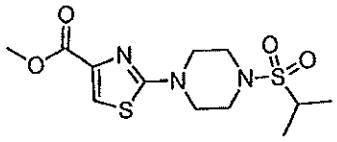
titolo sotto forma di un solido di color crema (0,051 g, 41%). LC (Metodo C): 2,339 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{26}N_7O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 664,1107, trovato 664,1118. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,83-7,94 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s largo, 4H), 3,23-3,30 (m, 4H).

Esempio 102

6-(4-((2-(4-(Isopropilsolfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

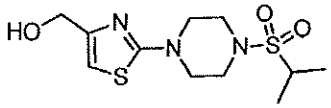


102A. Metil 2-(4-(isopropilsolfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-carbossilato



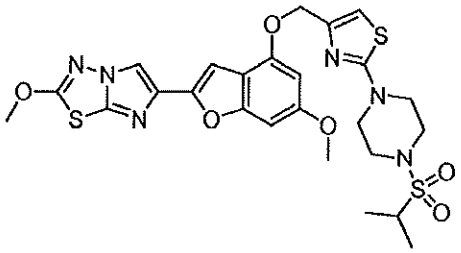
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 100A. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 55%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,080 g, 56%). LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{20}N_3O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 334,08, trovato 334,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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-(Isopropilsolfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di una schiuma bianca (0,070 g, 96%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{20}N_3O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 306,09, trovato 306,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,49 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,81 (s largo, 3H), 3,46-3,63 (m, 5H), 3,15-3,29 (m, 1H), 1,61 (s largo, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

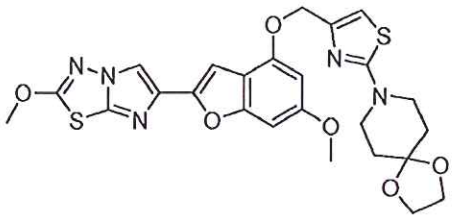
Esempio 102. 6-(4-((2-(4-(Isopropilsolfonil)piperazin-1-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



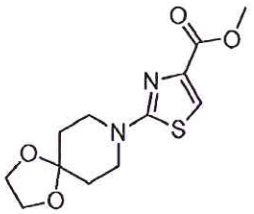
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 86. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido di color crema (0,082 g, 71%). LC (Metodo C): 2,266 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{29}N_6O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 605,1311, trovato 605,1327. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 103

8-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-1,4-diossa-8-azaspiro[4,5]decano

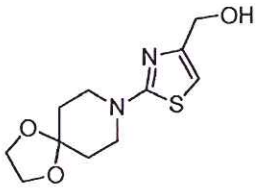


103A. Metil 2-(1,4-diossa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)tiazol-4-carbossilato



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92A. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 55%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,416 g, 65%). LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{17}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 285,09, trovato 285,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

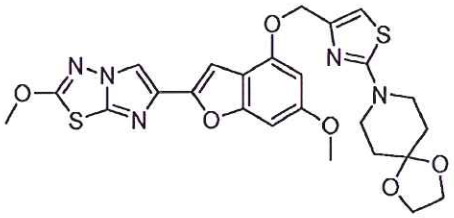
103B. (2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)tiazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92B. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,124 g, 69%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 257,10, trovato

257,1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 6,39 (s, 1H), 4,55 (s largo, 2H), 3,99-4,02 (m, 5H), 3,65-3,73 (m, 4H), 1,81 - 1,88 (m, 4H).

Esempio 103. 8-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-1,4-diossa-8-azaspiro[4,5]decane

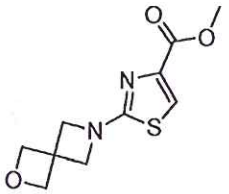


Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 86. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO usando una REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 50%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido di color crema (0,083 g, 38%). LC (Metodo C): 2,395 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{26}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 556,1325, trovato 556,1352. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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 (s largo, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,01 (s, 4H), 3,83-3,86 (m, 3H), 3,78 (s largo, 3H), 1,84-1,92 (m, 4H).

Esempio 104

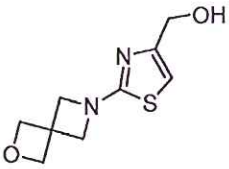
6-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-2-ossa-6-azaspiro[3,3]eptano

104A. Metil 2-(2-ossa-6-azaspiro[3,3]eptan-6-il)tiazol-4-carbossilato



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92A. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 24 g (EtOAc da 0 a 100%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,145 g, 34%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{13}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 241,06, trovato 241,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,51 (s, 1H), 4,85 (s, 4H), 4,30 (s, 4H), 3,90 (s, 3H).

104B. (2-(2-Ossa-6-azaspiro[3,3]eptan-6-il)tiazol-4-il)metanolo



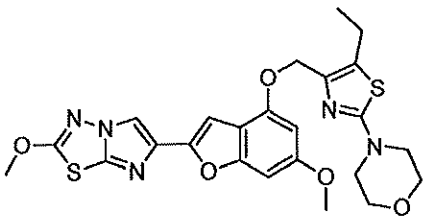
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92B. La miscela di reazione è stata spenta con MeOH (10 mL) e agitata a temperatura ambiente per 10 min. La miscela è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, dissolta in DCM, lavata con $NaHCO_3$ acquoso, acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il prodotto è stato isolato sotto forma di una gomma bianca (0,053 g, 41%). ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 104. 6-(4-((((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-2-ossa-6-azaspiro[3,3]eptano

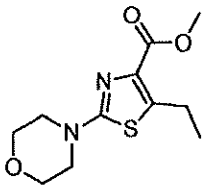
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 86. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 100%-DCM), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,070 g, 62%). LC (Metodo C): 2,081 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{22}N_8O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 512,1062, trovato 512,1067. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 105

4-(5-Etil-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina

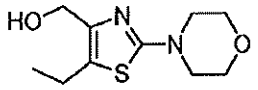


105A. Metil 5-etil-2-morfolinotiazol-4-carbossilato



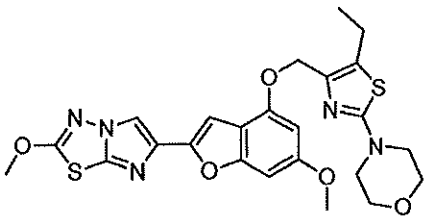
Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92A. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 0 a 50%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,349 g, 68%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{17}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 257,09, trovato 257,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

105B. (5-Etil-2-morfolinotiazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato secondo la procedura descritta nell'Esempio 92B. La miscela di reazione è stata spenta con MeOH (10 mL) e agitata a temperatura ambiente per 10 min. La miscela è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, diluita con DCM, lavata con $NaHCO_3$, acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,235 g, 76%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ 229,10, trovato 229,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

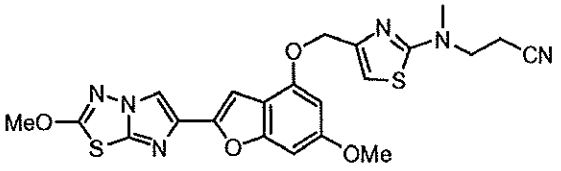
Esempio 105. 4-(5-Etil-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)morfolina



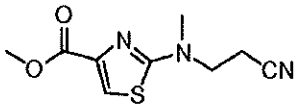
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura descritta per la sintesi dell'Esempio 86. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 4 g (EtOAc da 0 a 60%-DCM), e il solido ottenuto è stato sospeso in CH_3CN, sonicato, filtrato ed essiccato, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,086 g, 74%). LC (Metodo C): 2,263 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{26}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 528,1375, trovato 528,1374. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 106

3-((4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)(metil)ammino)propanonitrile

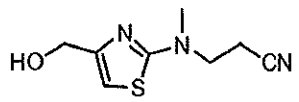


106A. Metil 2-((2-cianoetil)(metil)ammino)tiazol-4-carbossilato



In una provetta a tenuta, una soluzione di metil 2-bromotiazol-4-carbossilato (0,500 g, 2,252 mmol) e 3-(metilammino)propanonitrile (0,176 mL, 1,876 mmol) in diossano (8 mL) è stata trattata con carbonato di cesio (0,611 g, 1,876 mmol), acetato di palladio(II) (0,021 g, 0,094 mmol) e Xantphos (0,065 g, 0,113 mmol). Dopo aver spurgato il sistema con azoto per 5 min., la provetta è stata chiusa a tenuta, e la miscela è stata riscaldata a 100°C per 16 h. La miscela di reazione raffreddata è stata poi ripartita tra etil acetato e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di metanolo in diclorometano), dando 0,300 g (59%) del composto del titolo. LC (Metodo B): 1,927 min. LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{12}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 226,07; trovato 226,0.

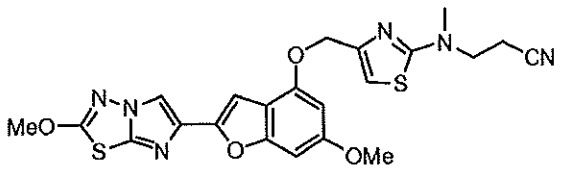
106B. 3-((4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)(metil)ammino)propanonitrile



Una soluzione a 0°C di metil 2-((2-cianoetil)(metil)ammino)tiazol-4-carbossilato (0,300 g, 1,332 mmol) in etanolo (5 mL) è stata trattata con boroidruro di sodio (0,151 g, 4,00 mmol), seguito da cloruro di calcio (0,177 g, 1,598 mmol), ed è stata poi agitata a temperatura ambiente per 4 h. La miscela di reazione è stata successivamente ripartita tra

etil acetato e bicarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando 0,048 g (18%) del materiale del titolo sotto forma di un olio che, lasciato indisturbato, cristallizzava in un solido bianco. LC (Metodo B): 1,376 min. LCMS (APCI): calc. per $C_8H_{12}N_3OS$ $[M+H]^+$ m/z 198,07; trovato 198,0. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6,43 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,55 Hz, 2H), 3,18 (s largo, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,73 (t, J = 6,55 Hz, 2H).

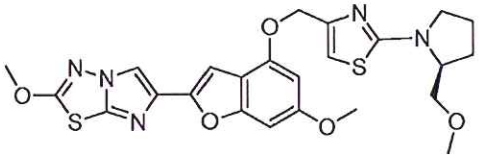
Esempio 106. 3-((4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)(metil)ammino)propanonitrile



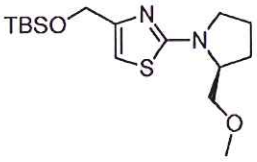
Una miscela sotto azoto di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,064 g, 0,203 mmol) e 3-((4-(idrossimetil)tiazol-2-il)(metil)-ammino)propanonitrile (0,048 g, 0,243 mmol) in THF anidro (3,5 mL) è stata trattata a 22°C con tri-n-butilfosfina (0,132 mL, 0,507 mmol), seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,129 g, 0,507 mmol) in THF anidro (2,5 mL) aggiunta a gocce (attraverso una pompa a siringa) nel corso di 1 h. Dopo averla agitata per 1 h ulteriore, la sospensione beige risultante è stata ripartita tra etil acetato e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando 0,085 g (85%) del composto del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,179 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{22}H_{21}N_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 497,1066; trovato: 497,1113. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,85 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,62 (s largo, 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).

Esempio 107

(S)-2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(2-(metossimetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

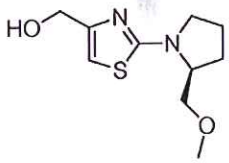


107A. (5)-4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(2-(metossimetil)pirrolidin-1-il)tiazolo



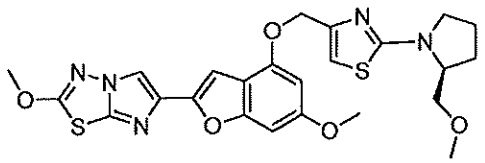
Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 0,500 g, 1,622 mmol) ed (S)-2-(metossimetil)pirrolidina (0,224 g, 1,946 mmol) in 1,4-diossano (5 mL) è stata trattata con trietilammina (0,678 mL, 4,87 mmol), e la miscela risultante è stata riscaldata a 100°C per 18 h. La miscela di reazione raffreddata è stata concentrata sotto vuoto, e il residuo è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando 0,175 g (31%) del materiale del titolo. LC (Metodo B): 2,685 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{31}N_2O_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 343,19; trovato 343,2. ^1H RMN (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).

107B. (S)-(2-(2-(Metossimetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metanolo



Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura di deprotezione descritta nell'Esempio 93C. LC (Metodo B): 1,431 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 229,10; trovato 229,2. ^1H RMN (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).

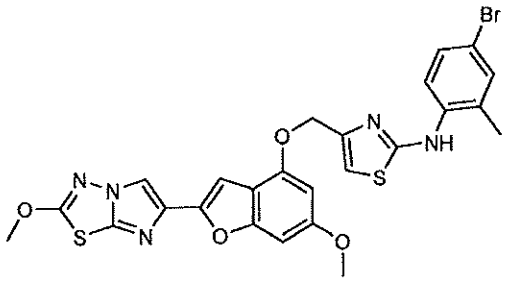
Esempio 107. (S)-2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(2-(metossimetil)pirrolidin-1-il)tiazol-4-il)metossi)benzo-furan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



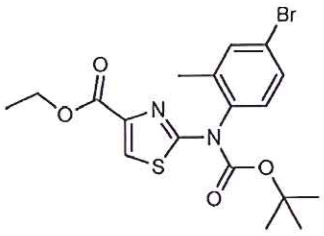
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura generale di accoppiamento descritta nell'Esempio 106. LC (Metodo A): 2,090 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{26}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 528,1375; trovato 528,1352. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,83 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,05 (s largo, 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).

Esempio 108

N-(4-Bromo-2-metilfenil)-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-ammina

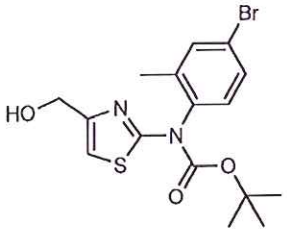


108A. Etil 2-((4-bromo-2-metilfenil)(terz.-butossicarbonil)ammino)tiazol-4-carbossilato



Una sospensione di etil 2-((4-bromo-2-metilfenil)ammino)tiazol-4-carbossilato (0,083 g, 0,243 mmol; ottenuto mediante condensazione di 1-(4-bromo-2-metilfenil)tiourea con etil bromopiruvato) in THF (2 mL) è stata trattata, sotto azoto, con di-terz.-butil dicarbonato (0,169 mL, 0,730 mmol), DMAP (0,015 g, 0,122 mmol) e trietilammina (0,102 mL, 0,730 mmol). La miscela è stata agitata per 3 h a temperatura ambiente prima di concentrarla sotto pressione ridotta. Il residuo solido ottenuto è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 12 g (eluizione con esani-EtOAc), dando il materiale del titolo (0,080 g, 74,5%) sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,341 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{18}H_{22}BrN_2O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 441,05, trovato 441,2. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,82 (s, 1H), 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, 3H).

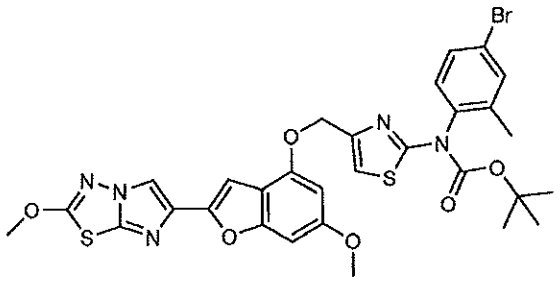
108B. terz.-Butil (4-bromo-2-metilfenil)(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)carbammato



Una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 2-((4-bromo-2-metilfenil)(terz.-butossicarbonil)-ammino)-tiazol-4-carbossilato (0,080 g, 0,181 mmol) in THF (3 mL) sotto azoto è stata trattata con $NaBH_4$ (0,0274 g, 0,725 mmol) e metanolo (0,147 mL, 3,63 mmol). Dopo 30 min., il bagno di ghiaccio è stato rimosso, e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5,5 h. A questo punto, sono state aggiunte ulteriori quantità di $NaBH_4$ (0,013 g) e metanolo

(0,3 mL), e l'agitazione è stata proseguita per 30 min. La soluzione torbida risultante è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio e spenta con acido acetico (0,5 mL). La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (40 mL), lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo (2x20 mL) e salamoia (20 mL), e poi essiccata su solfato di magnesio anidro. L'evaporazione del solvente dava un residuo schiumoso che è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 4 g (eluizione con esani-EtOAc), dando il materiale del titolo (0,064 g, 88%). LC (Metodo F): 2,216 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{20}BrN_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 399,04, trovato 399,0. ^{1}H RMN (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).

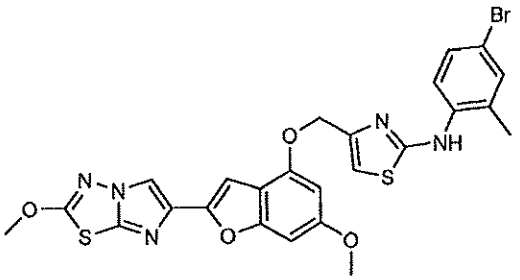
108C. terz.-Butil (4-bromo-2-metilfenil)(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)carbammato



A 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo solido (Esempio 1H, 0,045 g, 0,142 mmol) sono stati aggiunti, a temperatura ambiente sotto azoto, terz.-butil (4-bromo-2-metilfenil)(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)carbammato (0,062 g, 0,156 mmol) e tri-n-butilfosfina (0,175 mL, 0,709 mmol), e la miscela è stata pompata sotto un vuoto spinto per 20 min. È stato poi aggiunto THF anidro (3 mL), seguito a gocce da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,089 g, 0,355 mmol) in THF (3 mL) nel corso di 20 min. Dopo averla agitata a temperatura ambiente per altre 3 h, la miscela è stata diluita con diclorometano (75 mL), lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo (2x20 mL), acqua (20 mL) e salamoia (20 mL), e infine essiccata ($MgSO_4$). L'evaporazione del solvente dava un semi-solido che è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® Gold da 24 g (eluizione con esani-EtOAc), dando un solido che è stato ulteriormente triturato con acetonitrile (1 mL) e liofilizzato, rendendo il

composto del titolo (0,088 g, 89%) sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,630 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{29}BrN_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 698,0743, trovato 698,0753. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

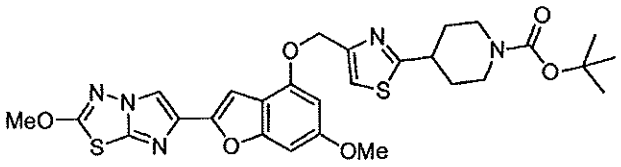
Esempio 108. N-(4-Bromo-2-metilfenil)-4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-ammina



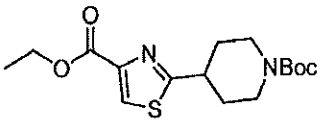
Ad una soluzione di terz.-butil (4-bromo-2-metilfenil)(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)carbammato (0,030 g, 0,043 mmol) in diclorometano (4 mL) è stata aggiunta una soluzione al 95% di TFA (0,5 mL) in acqua. Dopo aver agitato la miscela a temperatura ambiente per 3 h, è stato aggiunto toluene (5 mL), e la miscela è stata concentrata. Al concentrato è stato aggiunto toluene (5 mL), e le materie volatili sono state fatte evaporare, dando un solido che è stato successivamente triturato con acetonitrile (1 mL). La miscela è stata filtrata e il solido ottenuto è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando il composto del titolo (0,025 g, 97%) sotto forma di una polvere bianca. LC (Metodo F): 2,535 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{21}BrN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 598,0218, trovato 598,0214. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Esempio 109

terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato

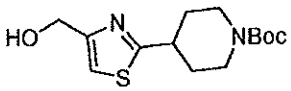


109A. Etil 2-(1-(terz.-butossicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carbossilato



Ad una sospensione a 0°C di terz.-butil 4-carbamotioilpiperidin-1-carbossilato (1,50 g, 6,14 mmol) in etanolo (6 mL) è stata aggiunta a gocce una soluzione di etil 3-bromo-2-ossopropanoato (0,788 mL, 6,26 mmol) in etanolo (6 mL). Il bagno di ghiaccio è stato poi rimosso, e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. È stata poi aggiunta trietilammina (1,5 mL, 10,76 mmol), la miscela è stata concentrata quasi a secco, e il concentrato è stato diluito con etil acetato, lavato con salamoia, essiccato ($MgSO_4$) e fatto evaporare a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con esani-etil acetato come eluente, dando l'etil 2-(1-(terz.-butossicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carbossilato (1,55 g, 74,2%) sotto forma di un olio pressoché incolore che, lasciato indisturbato, cristallizzava in un solido bianco. LC (Metodo A): 2,115 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,42 (s, 1H), 7,20 (s largo, 2H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,88 (s largo, 1H), 2,03 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

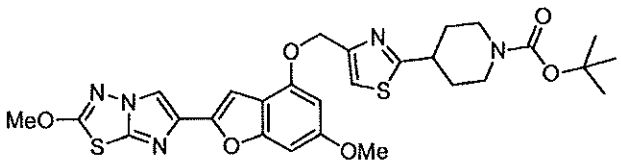
109B. terz.-Butil 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato



Ad una soluzione agitata e a temperatura ambiente di etil 2-(1-(terz.-butossicarbonil)piperidin-4-il)tiazol-4-carbossilato (1,430 g, 4,20 mmol) in THF (21 mL) è stato aggiunto boroidruro di litio (0,183 g, 8,40 mmol), seguito da MeOH (0,340 mL, 8,40 mmol). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h prima di spegnerla con NH_4Cl acquoso saturo ed estrarla con EtOAc. La fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e

concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando il prodotto sotto forma di un olio limpido e incolore. Questo olio è stato ripreso in acetonitrile-acqua e liofilizzato, dando il terz.-butil 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato (0,996 g, 79%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 1,875 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

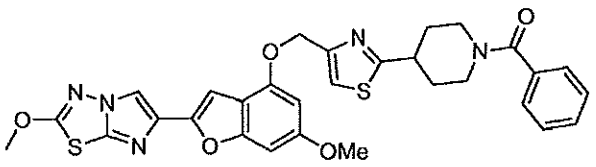
Esempio 109. terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato



Ad una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,339 g, 1,069 mmol) e terz.-butil 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato (0,319 g, 1,069 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,694 mL, 2,67 mmol), seguita da una soluzione di ADDP (0,674 g, 2,67 mmol) in THF (2 mL) aggiunta a gocce nel corso di 30 min. attraverso una pompa a siringa. Dopo averla agitata per altri 30 min., la miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando il composto del titolo (0,432 g, 67,6%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,479 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{32}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 598,1794, trovato 598,1806. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 1H), 2,04 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Esempio 110

(4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-il)(fenil)metanone

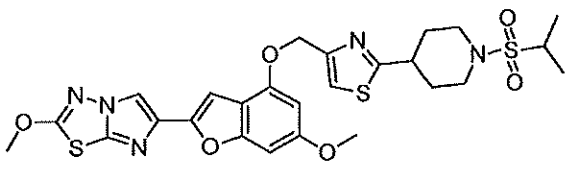


Ad una sospensione agitata di terz.-butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato (0,406 g, 0,679 mmol) in DCM (8 mL) è stato aggiunto TFA (1 mL), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h prima di concentrarla a secco. Il residuo è stato ripartito con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata con $MgSO_4$, filtrata e concentrata a secco, dando il 2-metossi-6-(6-metossi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (sale TFA, 0,415 g, 100%) sotto forma di un solido beige. LC (Metodo A): 1,990 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{23}H_{24}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 498,13, trovato 498,20.

Ad una soluzione agitata di 2-metossi-6-(6-metossi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzo-furan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,025 g, 0,050 mmol) in DMF (1 mL) sono stati aggiunti DIEA (0,044 mL, 0,250 mmol) e acido benzoico (0,0067 g, 0,055 mmol), seguiti da HATU (0,021 g, 0,055 mmol). Dopo averla agitata per 1 h, la miscela di reazione è stata diluita con DMF (1 mL) e direttamente sottoposta a purificazione via HPLC preparativa (Metodo A). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a secco e il residuo è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando il composto del titolo (0,012 g, 39,9%) sotto forma di un solido bianco amorfo. LC (Metodo A): 2,328 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{28}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 602,1532, trovato 602,1532. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (s largo, 1H), 3,08 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Esempio 111

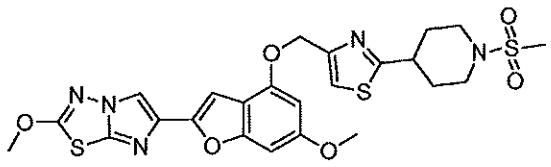
6-(4-((2-(1-(Isopropilsolfonil)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Ad una soluzione agitata di 2-metossi-6-(6-metossi-4-((2-(piperidin-4-il)tiazol-4-il)metossi)-benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,025 g, 0,050 mmol) in DMF (1 mL) sono stati aggiunti DIEA (0,044 mL, 0,250 mmol) e propan-2-solfonil cloruro (5,61 µl, 0,050 mmol). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 1 h, la miscela di reazione è stata diluita con DMF (1 mL) e purificata via HPLC preparativa (Metodo A). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a secco e il residuo è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando il composto del titolo (0,007 g, 0,012 mmol, 23,19%) sotto forma di un solido bianco amorfo. LC (Metodo A): 2,283 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{30}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 604,1358, trovato 604,1373. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 112

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1-(metilsolfonil)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

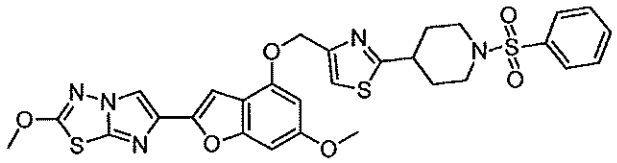


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 111 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,172 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{26}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 576,1040, trovato 576,1041. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 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).

Esempio 113

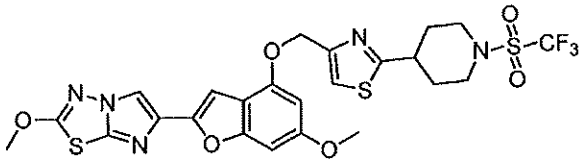
2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1-(fenilsolfonil)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 111 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,014 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{28}N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 638,1202, trovato 638,1422. ^1H RMN (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).

Esempio 114

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1-((trifluorometil)solfonil)piperidin-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

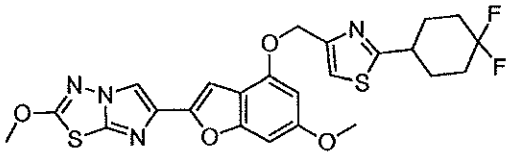


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 111 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,403 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{23}F_3N_5O_6S_3$ $[M+H]^+$ m/z 630,0763, trovato 630,0821. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,84 (dd,

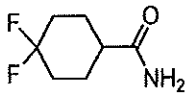
J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

Esempio 115

6-(4-((2-(4,4-Difluorocicloesil)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

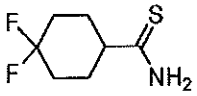


115A. 4,4-Difluorocicloesancarbossammide



Ad una soluzione agitata di acido 4,4-difluorocicloesancarbossilico (1,50 g, 9,14 mmol) in DCM (22 mL) è stato aggiunto ossalil cloruro (1,600 mL, 18,28 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata per 1 h a temperatura ambiente prima di farla evaporare a secco. Il residuo è stato ripreso in THF anidro (4,5 mL) e, sotto agitazione, è stato aggiunto ad ammoniaca acquosa concentrata e raffreddata con ghiaccio (22 mL). Dopo averla agitata prima a 0°C per 2 min. e poi a temperatura ambiente per 30 min., la miscela è stata diluita con acqua ed estratta con EtOAc. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco, dando la 4,4-difluorocicloesancarbossammide (1,02 g, 68,4%) sotto forma di un solido bianco. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo F): 2,567 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 7,29 (s largo, 1H), 6,79 (s largo, 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).

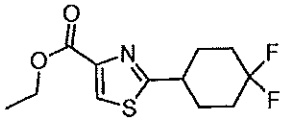
115B. 4,4-Difluorocicloesancarbotioammide



Ad una soluzione di 4,4-difluorocicloesancarbossammide (1,00 g, 6,13 mmol) in THF (10 mL) è stato aggiunto il reagente di Lawesson (1,239 g, 3,06 mmol), e la miscela è stata riscaldata a 65°C per 6 h in un recipiente chiuso a

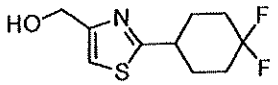
tenuta. La miscela raffreddata è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con esani- EtOAc come eluente, dando la 4,4-difluorocicloesan-carbotioammide (0,634 g, 3,54 mmol, 57,7%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 1,432 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 9,42 (s largo, 1H), 9,15 (s largo, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 5H).

115C. Etil 2-(4,4-difluorocicloesil)tiazol-4-carbossilato



Un recipiente a tenuta è stato caricato con 4,4-difluorocicloesancarbotioammide (0,600 g, 3,35 mmol), etil bromopiruvato (0,505 mL, 4,02 mmol) e i-PrOH (15 mL), e la miscela è stata riscaldata a 85°C per 3 h. La miscela raffreddata è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna con esani-EtOAc come eluente, dando l'etil 2-(4,4-difluorocicloesil)tiazol-4-carbossilato (0,600 g, 2,179 mmol, 65,1%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 2,089 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

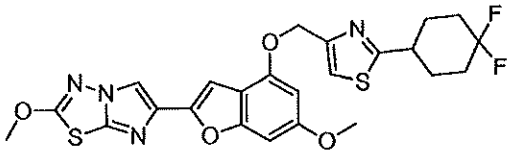
115D. (2-(4,4-Difluorocicloesil)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 2-(4,4-difluorocicloesil)tiazol-4-carbossilato (0,580 g, 2,107 mmol) in THF (11 mL) è stato aggiunto $LiBH_4$ (0,092 g, 4,20 mmol) in un'unica porzione, seguito da MeOH (0,170 mL, 4,20 mmol). La miscela risultante è stata agitata prima a 0°C per 5 min. e poi a temperatura ambiente per 4 h. La miscela è stata poi raffreddata in un bagno di ghiaccio, spenta attraverso l'aggiunta a gocce di NH_4Cl acquoso saturo, ed estratta con etil acetato. La fase organica è stata poi lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando il (2-

(4,4-difluorocicloesil)tiazol-4-il)metanolo (0,398 g, 81%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo F): 1,776 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 7,28 (m, 1H), 5,26 (s largo, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,14 - 1,90 (m, 6H), 1,78 - 1,67 (m, 2H).

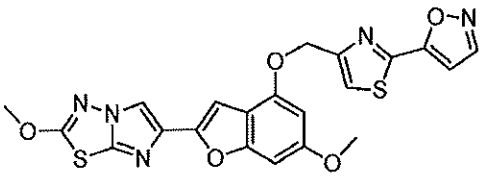
Esempio 115. 6-(4-((2-(4,4-Difluorocicloesil)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



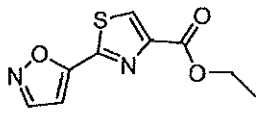
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 109, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,556 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{23}FN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 533,1145, trovato 533,1161. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,71 (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).

Esempio 116

5-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)isossazolo



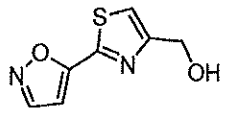
116A. Etil 2-(isossazol-5-il)tiazol-4-carbossilato



Ad una sospensione di isossazol-5-carbotioammide (0,500 g, 3,90 mmol) in etanolo (10 mL) è stato aggiunto etil 3-bromo-2-ossopropanoato (0,598 mL, 4,29 mmol), e la miscela risultante è stata riscaldata a 90°C per 1,5 h. La miscela di reazione raffreddata è stata fatta evaporare a secco, e il residuo è stato poi ripartito tra etil acetato e

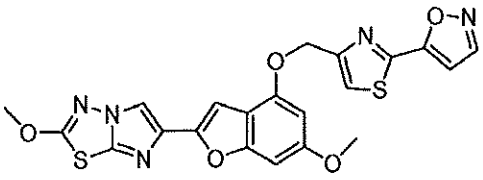
bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando 0,800 g (92%) del materiale del titolo sotto forma di un solido rossastro. LC (Metodo B): 2,167 min. LCMS(ESI): calc. per $C_9H_9N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 225,03; trovato: 225,0. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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-(Isossazol-5-il)tiazol-4-il)metanolo



Una soluzione a 0°C di etil 2-(isossazol-5-il)tiazol-4-carbossilato (0,087 g, 0,388 mmol) in THF (2 mL) è stata trattata con metanolo (0,056 mL, 1,395 mmol), seguito da boroidruro di litio (0,030 g, 1,395 mmol). Dopo 15 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela di reazione è stata agitata a 22°C per 3 h. La miscela di reazione è stata poi spenta con NH_4Cl acquoso saturo e diluita con diclorometano. La fase acquosa è stata separata e retroestratta (x3) con diclorometano, e l'estratto organico combinato è stato essiccato su $MgSO_4$ e fatto evaporare sotto pressione ridotta, dando 0,039 g (56%) del materiale del titolo che è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo B): 1,818 min. LCMS (APCI): calc. per $C_7H_7N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 183,02; trovato: 183,0. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

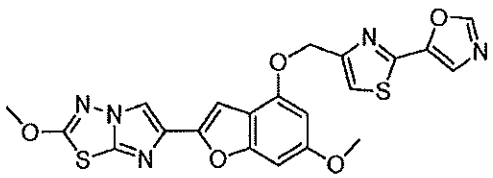
Esempio 116. 5-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)isossazolo



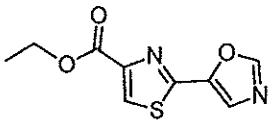
Una miscela sotto azoto di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,032 g, 0,100 mmol) e (2-(isossazol-5-il)tiazol-4-il)metanolo (0,020 g, 0,110 mmol) in THF anidro (2,5 mL) è stata trattata a 22°C con tri-n-butilfosfina (0,065 mL, 0,249 mmol), seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,064 g, 0,249 mmol) in THF anidro (2,5 mL) aggiunta a gocce (attraverso una pompa a siringa) nel corso di 1 h. Dopo averla agitata per 1 h ulteriore a temperatura ambiente, la sospensione beige risultante è stata ripartita tra etil acetato e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), e il materiale ottenuto è stato triturato con metanolo, dando (dopo una filtrazione e un'essiccazione sotto vuoto) 0,013 g (27%) del composto del titolo. LC (Metodo A): 2,289 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{21}H_{16}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 482,0593; trovato: 482,0602. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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).

Esempio 117

5-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)ossazolo



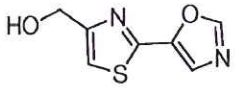
117A. Etil 2-(ossazol-5-il)tiazol-4-carbossilato



L'ossazol-5-carbotioammide (0,390 g, 3,04 mmol) è stata fatta reagire con etil 3-bromo-2-ossopropanoato (0,263 mL, 1,884 mmol) come descritto nell'Esempio 116A di sopra, dando 0,085 g (22%) del materiale del titolo. LC

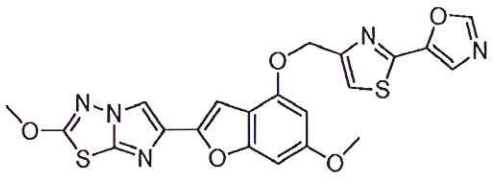
(Metodo B): 1,811 min. LCMS (APCI): calc. per $C_9H_9N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 225,03; trovato: 225,0. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,21 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,44 (q, J = 7,04 Hz, 2H), 1,41 (t, J = 7,04 Hz, 3H).

117B. (2-(Ossazol-5-il)tiazol-4-il)metanolo



L'etil 2-(ossazol-5-il)tiazol-4-carbossilato (0,112 g, 0,499 mmol) è stato trattato con boroidruro di litio (0,022 g, 0,999 mmol) come descritto nell'Esempio 116B di sopra, dando 0,024 g (26%) del composto del titolo dopo una cromatografia flash. LC (Metodo B): 1,462 min. HRMS(ESI): calc. per $C_7H_7N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 183,0228; trovato 183,0222. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,99 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,90 (s largo, 1H).

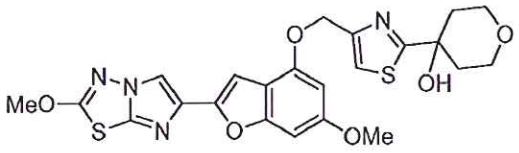
Esempio 117. 5-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)ossazolo



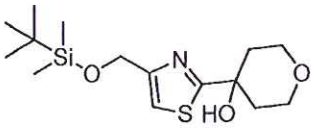
La reazione tra 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][11,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,079 g, 0,249 mmol) e (2-(ossazol-5-il)tiazol-4-il)metanolo (0,050 g, 0,274 mmol), descritta nell'Esempio 116 di sopra, dava 0,035 g (29%) del composto del titolo sotto forma di un solido beige. LC (Metodo A): 2,278 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{21}H_{16}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 482,0593; trovato 482,0595. ^1H RMN (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 (d largo, 1H), 6,44 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Esempio 118

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo

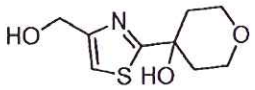


118A. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



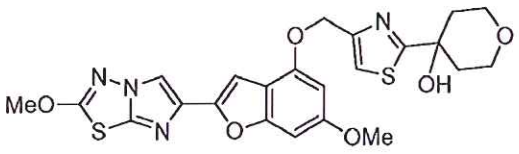
Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 3,39 g, 11,00 mmol) in THF anidro (55 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio 1,45 M (9,10 mL, 13,20 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 30 min., dando una soluzione di colore marrone pallido. A questa miscela è stata lentamente aggiunta una soluzione di diidro-2H-piran-4(3H)-one (1,219 mL, 13,20 mmol) in THF anidro (5 mL), e la miscela è stata mantenuta a -78°C per 1 h, dando una soluzione di colore marrone pallido. Dopo aver spento la reazione attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (15 mL), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, fornendo un olio di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/acetone 0-30%-esano) rendeva il 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (2,97 g, 82%) sotto forma di un olio incolore che, lasciato indisturbato sotto vuoto, cristallizzava. LC (Metodo A): 2,262 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{15}H_{28}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 330,156; trovato 330,158. ^1H RMN (400 MHz, 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 (d largo, J = 12,91 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

118B. 4-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una soluzione sotto N_2 di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (2,96 g, 8,98 mmol) in THF anidro (40 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (3,66 mL, 22,46 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata poi concentrata a metà volume, e il concentrato è stato diluito con DCM prima di addizionarlo con $NaHCO_3$ acquoso saturo (attenzione: violenta evoluzione di gas!). La fase organica è stata separata, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando solo una piccola quantità di un residuo di colore giallo pallido. La fase acquosa è stata successivamente saturata con NaCl solido, e la miscela è stata estratta con DCM (x6). Gli estratti organici combinati sono stati essiccati (Na_2SO_4) e fatti evaporare, dando un solido bianco. La fase acquosa è stata poi neutralizzata con HCl conc. (pH 7) e riestratta con DCM (x5). L'estratto organico è stato nuovamente essiccato (Na_2SO_4) e fatto evaporare, dando un'ulteriore quantità di materiale sotto forma di un solido di colore bianco avorio. Questi solidi sono stati combinati, fornendo il 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (1,145 g, 59,2%) sotto forma di un solido di color crema che è stato usato come era nel passaggio successivo, senza ulteriori purificazioni. LC (Metodo A): 0,861 min. HRMS(ESI): calc. per $C_9H_{14}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 216,069; trovato 216,070. ^1H RMN (400 MHz, 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 (d largo, J = 13,30 Hz, 2H).

Esempio 118. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo

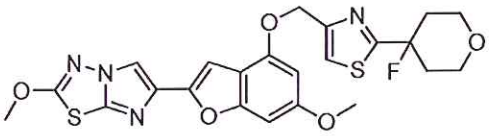


Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,040 g, 0,126 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,034 g, 0,158 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (2 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,082 mL, 0,315 mmol), seguita a

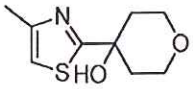
gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,080 g, 0,315 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 30 min. Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 1 h ulteriore, la miscela risultante è stata diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma di colore giallo chiaro. Una cromatografia flash (Isco/etere 0-30%-DCM, poi EtOAc 0-100%-DCM e infine MeOH 0-3%-DCM) dava il 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,049 g, 76%) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua in un solido di colore bianco avorio. LC (Metodo A): 2,106 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{23}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 515,106; trovato 515,107. ^1H RMN (400 MHz, 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 (d largo, J = 12,52 Hz, 2H).

Esempio 119

6-(4-((2-(4-Fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



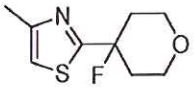
119A. 4-(4-Metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



Una soluzione di 4-metiltiazolo (0,910 mL, 10,0 mmol) in THF anidro (45 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,45 M in esani, 7,59 mL, 11,00 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 15 min., dando una soluzione di colore giallo brillante. A questa miscela è stata lentamente aggiunta una soluzione di diidro-2H-piran-4(3H)-one (1,108 mL, 12,00 mmol) in THF anidro (5 mL), e la miscela è stata mantenuta a -78°C per 1 h, rendendo una soluzione di colore giallo pallido. La reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di

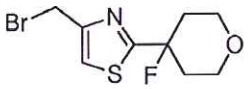
NH_4Cl acquoso saturo (5 mL), e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido che, lasciato indisturbato sotto vuoto, solidificava. Una cromatografia flash (Isco/acetone 0-50%-esano) rendeva il 4-(4-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (1,535 g, 77%) sotto forma di un solido cristallino bianco. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,091 min. HRMS: calc. per $C_9H_{14}NO_2S$ $[M+1]^+$ m/z 200,075; trovato 200,075. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,59 (d largo, J = 12,52 Hz, 2H), 2,04 (ddd, J = 5,87, 10,56, 13,30 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 3,72-3,62 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

119B. (2-(4-Fluorotetraidro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazolo



Ad una soluzione raffreddata a 0°C sotto azoto di 4-(4-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,022 g, 0,110 mmol) in diclorometano (1,75 mL) è stato aggiunto a gocce DAST (0,018 mL, 0,138 mmol). Dopo averla lasciata in agitazione a 0°C per 2 h, la miscela di reazione risultante è stata addizionata con carbonato di sodio acquoso saturo, e la miscela eterogenea è stata energicamente agitata per 15 min. in modo da garantire uno spegnimento completo. La miscela è stata poi ripartita con diclorometano e una soluzione acquosa satura di bicarbonato. Lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di magnesio e concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo (0,021 g, 95%) è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,722 min. LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{13}FNOS$ $[M+H]^+$ m/z 202,07, trovato 202,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

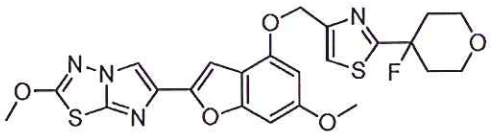
119C. 4-(Bromometil)-2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo



Una provetta a tenuta è stata caricata con 2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)-4-metiltiazolo (0,021 g, 0,104 mmol), tetracloruro di carbonio (2 mL), NBS (0,0204 g, 0,115 mmol) e benzoil perossido (0,002 g, 8,26 µmol). La

miscela di reazione è stata poi agitata a 85°C per 2,5 h. Dopo averla raffreddata, la miscela di reazione grezza è stata ripresa in diclorometano, e il solido presente è stato rimosso mediante filtrazione. Il filtrato è stato concentrato, e il residuo grezzo è stato purificato via HPLC preparativa (Metodo A), dando il composto del titolo puro (0,010 g, 34%). LC (Metodo A): 1,784 min. LCMS (APCI): calc. per $C_9H_{12}BrFNOS$ $[M+H]^+$ m/z 279,98, trovato 280,0. ^1H RMN (CD_3OD, 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).

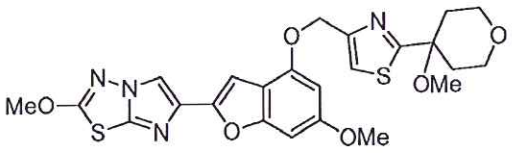
Esempio 119. 6-(4-((2-(4-Fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



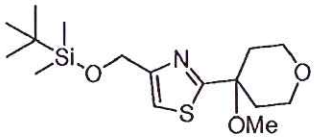
Ad una soluzione agitata di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,009 g, 0,028 mmol) e 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (0,010 g, 0,036 mmol) in DMF (1 mL) sotto un'atmosfera di azoto è stato aggiunto carbonato di potassio (0,009 g, 0,065 mmol), e la miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione grezza è stata diluita con diclorometano, lavata con acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via HPLC preparativa (Metodo A), dando il composto del titolo puro (0,010 g, 68%). LC (Metodo A): 2,376 min. LCMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{22}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 517,1016, trovato 517,1054. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 120

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

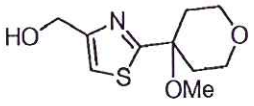


120A. 4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo



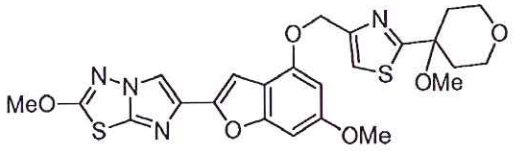
Ad una sospensione sotto N_2 di idruro di sodio (0,097 g, 2,428 mmol) [nota: NaH 60% in olio è stato privato dell'olio mediante lavaggio con esani (x2) prima di aggiungere THF secco alla beuta di reazione] in THF anidro (5 mL) è stata aggiunta una soluzione di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (Esempio 118A, 0,400 g, 1,214 mmol) in THF anidro (3 mL), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente fino alla scomparsa dell'evoluzione di gas (ca. 30 min.). Alla miscela risultante, di colore giallo pallido, è stato aggiunto a gocce iodometano (0,091 mL, 1,457 mmol), e l'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente per 16 h. La miscela di reazione è stata poi spenta attraverso l'attenta aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (5 mL), ed è stata successivamente ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio pressoché incolore. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-50%-esano) rendeva il 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)-metil)-2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (0,362 g, 87%) sotto forma di un olio incolore che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,442 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{16}H_{30}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 344,171; trovato 344,173. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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-Metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione sotto N_2 di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (0,358 g, 1,042 mmol) in THF anidro (10 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (0,848 mL, 5,21 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 5 h. La miscela è stata poi diluita con DCM, e la soluzione è stata lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando il (2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,227 g, 95%) sotto forma di una gomma pressoché incolore che è stata usata come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,301 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{10}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 230,085; trovato 230,085. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 120. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

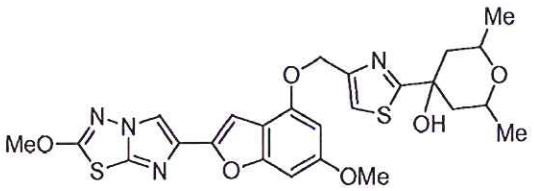


Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,040 g, 0,126 mmol) e (2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,036 g, 0,158 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (2 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,082 mL, 0,315 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,080 g, 0,315 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 30 min. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h ulteriore, ed è stata poi diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma di colore giallo chiaro. Una cromatografia flash (Isco/etere 0-50%-DCM) dava il 2-metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-metossitetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,045 g, 67,5%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,348 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{25}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 529,122; trovato 529,124. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,33 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80

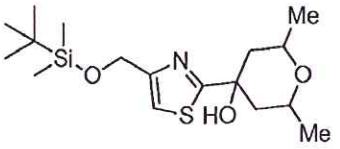
(s, 1H), 6,59 (d, J = 1,57 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

Esempio 121

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo



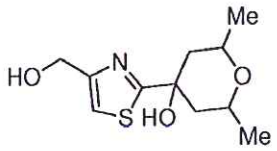
121A. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo



Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 5,00 g, 16,22 mmol) in THF anidro (75 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio 1,45 M (11,89 mL, 17,84 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 15 min., dando una soluzione di colore marrone pallido. A questa miscela è stata lentamente aggiunta una soluzione di 3,5-dimetildiidro-2H-piran-4(3H)-one (2,494 g, 19,46 mmol) [Aube J. et al., J. Org. Chem., 69:1716 (2004)] in THF anidro (5 mL), e l'agitazione è stata proseguita a -78°C per 2 h, rendendo una soluzione di colore marrone chiaro. La reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (10 mL), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (acqua, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-toluene) dava il prodotto impuro sotto forma di un olio incolore (2,11 g). Questo materiale è stato nuovamente cromatografato (Isco/etere 0-50%-cloroformio), dando il 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (1,767 g, 30,5%) sotto forma di un olio

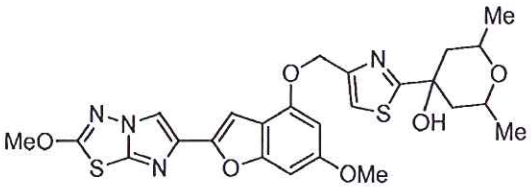
viscoso che, lasciato indisturbato, solidificava. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,352 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{17}H_{32}NO_3SSi$ $[M+H]^+$m/z 358,187; trovato 358,188. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,30 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,78 (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).

121B. 4-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una soluzione sotto N_2 di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (1,742 g, 4,87 mmol) in THF anidro (30 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (2,380 mL, 14,61 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 14 h. La miscela è stata poi diluita con DCM, e la soluzione è stata lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando il prodotto (0,800 g, 68%) sotto forma di un solido di colore giallo pallido. La fase acquosa è stata saturata con NaCl solido ed estratta con EtOAc (x2), rendendo (dopo aver separato, essiccato e fatto evaporare la fase organica combinata) altri 0,329 g (28%) del prodotto sotto forma di un solido cristallino bianco. I solidi sono stati combinati, fornendo un 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (1,129 g, 95%) che era essenzialmente puro e che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,210 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{11}H_{18}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 244,100; trovato 244,101. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

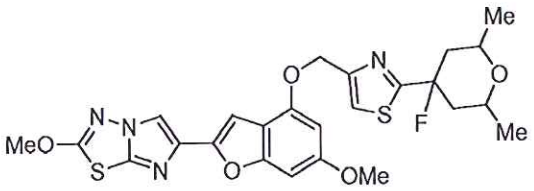
Esempio 121. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,600 g, 1,891 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (0,552 g, 2,269 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (20 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (1,228 mL, 4,73 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,205 g, 4,73 mmol) in THF anidro (8 mL) nel corso di 30 min. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h ulteriore prima di spegnerla con $NaHCO_3$ acquoso saturo e ripartirla con DCM-acqua. L'estratto organico è stato separato, essiccato (Na_2SO_4) e fatto evaporare, dando un solido di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva un solido che è stato triturato con MeCN, dando (dopo una filtrazione, un lavaggio con un volume minimo di MeCN e un'essiccazione sotto vuoto) il 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (679 mg, 66%) sotto forma di un solido di color crema. LC (Metodo A): 2,202 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{27}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 543,137; trovato 543,140. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 122

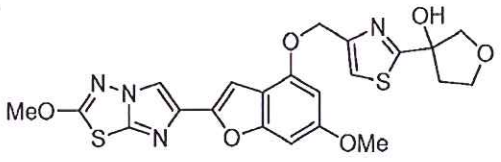
6-(4-((2-(4-Fluoro-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



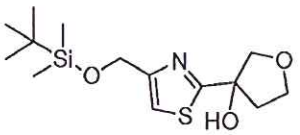
Ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetil-tetraidro-2H-piran-4-olo (0,023 g, 0,042 mmol) in DCM (3 mL) sotto N_2 è stato aggiunto a gocce DAST (0,014 mL, 0,106 mmol), e la miscela risultante è stata agitata a 0°C per 20 min. È stata aggiunta un'altra aliquota di DAST (0,007 mL, 0,053 mmol), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela di reazione è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C, ed è stata spenta attraverso l'aggiunta a gocce di $NaHCO_3$ acquoso saturo (3 mL). Dopo aver energicamente agitato la miscela a 0°C per 5 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e l'agitazione è stata proseguita fino a non osservare più ulteriori sviluppi di gas. La fase organica è stata successivamente separata e direttamente applicata ad una pre-colonna di gel di silice. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-esano) rendeva il 6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzo-furan-2-il)-2-metossi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,020 g, 87% di resa) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua, rendendo un solido bianco. Una RMN indicava che questa era una miscela 3:2 di isomeri. LC (Metodo A): 2,470 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 545,133; trovato 545,135. ^1H RMN (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).

Esempio 123

3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo

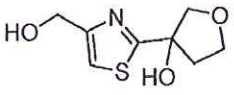


123A. 3-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo



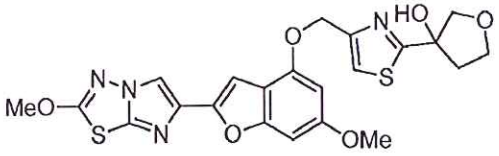
Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 1,542 g, 5,000 mmol) in THF anidro (20 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio 1,45 M (3,79 mL, 5,50 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 15 min., dando una soluzione di colore giallo pallido-marrone. A questa miscela è stata lentamente aggiunta una soluzione di diidrofuran-3(2H)-one (0,517 g, 6,00 mmol) in THF anidro (2,5 mL), e la miscela è stata agitata a -78°C per 1 h, rendendo una soluzione di colore marrone chiaro. La reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (5 mL), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAC 0-50%-esano) rendeva il 3-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo (1,052 g, 66,7%) sotto forma di un olio che, lasciato indisturbato sotto vuoto, cristallizzava. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,226 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{14}H_{26}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 316,140; trovato 316,147. ^1H RMN (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-(Idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo



Ad una soluzione sotto N_2 di 3-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo (1,022 g, 3,24 mmol) in THF anidro (20 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (1,319 mL, 8,10 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata successivamente diluita con DCM e poi addizionata con $NaHCO_3$ acquoso saturo (attenzione: violenta evoluzione di gas). La fase organica è stata separata, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, fornendo una gomma incolore che, lasciata indisturbata sotto vuoto, solidificava. La fase acquosa è stata saturata con NaCl solido e retroestratta con DCM, dando (dopo averla essiccata come sopra) un'ulteriore quantità di una gomma incolore che, lasciata indisturbata, solidificava anch'essa. Questi solidi sono stati combinati, rendendo il 3-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo sotto forma di un solido di color crema. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo, senza ulteriori purificazioni. LC (Metodo A): 0,734 min. HRMS(ESI): calc. per $C_9H_{12}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 202,054; trovato 202,055. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,18 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,12 (s largo, 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).

Esempio 123. 3-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo

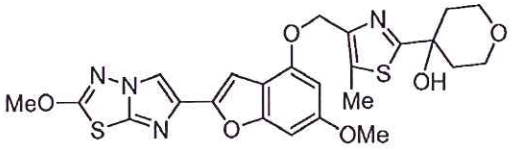


Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,063 g, 0,200 mmol) e 3-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo (0,040 g, 0,200 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (5 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,123 mL, 0,500 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,127 g, 0,500 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 30 min. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h ulteriore, ed è

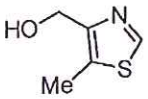
stata poi diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, rendendo un semi-solido di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) dava il 3-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidrofuran-3-olo (0,015 g, 14,98%) sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,161 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{22}H_{21}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 501,090; trovato 501,092. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 124

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



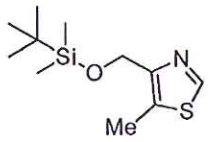
124A. (5-Metiltiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 5-metiltiazol-4-carbossilato (2,57 g, 15,00 mmol) in THF anidro (50 mL) sotto N_2 è stato aggiunto boroidruro di litio (0,654 g, 30,0 mmol) in un'unica porzione, seguito a gocce da MeOH (1,214 mL, 30,0 mmol). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C e attentamente spenta attraverso la lenta aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (20 mL) con energica agitazione. Il bagno di raffreddamento è stato successivamente rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. Dopo averla separata, la fase organica è stata lavata con acqua e salamoia. La fase acquosa combinata è stata saturata con NaCl solido e retroestratta con EtOAc (x4). La fase organica combinata è stata essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio giallo che è stato purificato via

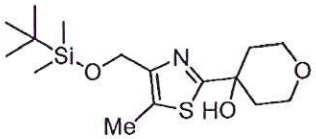
cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM), dando il (5-metiltiazol-4-il)metanolo (1,144 g, 59,0%) sotto forma di un olio pressoché incolore che, lasciato indisturbato sotto vuoto, cristallizzava in un solido. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo X): 0,620 min. HRMS(ESI): calc. per C_5H_8NOS $[M+H]^+$ m/z 130,032; trovato 130,032. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,75 (s, 1H), 4,98 (s largo, 1H), 4,46 (s, 2H), 2,40 (s, 3H).

124B. 4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazolo



Ad una soluzione sotto N_2 di (5-metiltiazol-4-il)metanolo (1,134 g, 8,78 mmol) e imidazolo (1,793 g, 26,3 mmol) in DMF (40 mL) è stato aggiunto terz.-butildimetilclorosilano (1,455 g, 9,66 mmol), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h sotto N_2. La soluzione è stata poi concentrata sotto pressione ridotta, e l'olio residuo è stato ripartito con EtOAc-NH_4Cl acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata (acqua, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio viscoso di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-10%-DCM) rendeva il 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazolo (1,484 g, 69,4%) sotto forma di un olio incolore che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,272 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{11}H_{22}NOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 244,119; trovato 244,123. ^1H RMN (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).

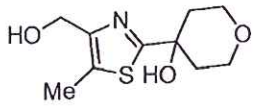
124C. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



Una soluzione di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazolo (1,480 g, 6,08 mmol) in THF anidro (45 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,45 M in esani, 5,03 mL, 7,30 mmol). La soluzione, inizialmente incolore, assumeva un colore porpora brillante man mano che ci si avvicinava al

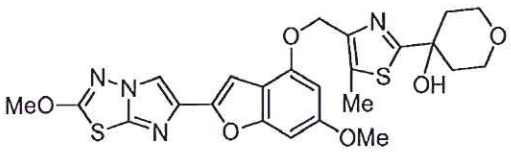
termine dell'aggiunta, e la miscela risultante è stata agitata per 15 min. alla stessa temperatura. A questa soluzione di colore porpora è stata lentamente aggiunta una soluzione di diidro-2H-piran-4(3H)-one (0,674 mL, 7,30 mmol) in THF anidro (3 mL), e la soluzione è stata mantenuta a -78°C per 1 h, fornendo una soluzione di colore arancione pallido. La reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (10 mL), dopo di che il bagno di raffreddamento è stato rimosso e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/acetone 0-30%-esano) rendeva il 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (1,865 g, 89%) sotto forma di un olio incolore che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,297 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{16}H_{30}NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 344,172; trovato 344,176. ^1H RMN (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-(Idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una soluzione sotto N_2 di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (1,861 g, 5,42 mmol) in THF anidro (15 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (2,65 mL, 16,25 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h. La miscela è stata poi concentrata a circa metà volume sotto pressione ridotta, il concentrato è stato diluito con DCM, e la soluzione è stata lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando il 4-(4-(idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (1,114 g, 90%) sotto forma di un solido bianco. Questo materiale era essenzialmente puro, ed è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,062 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{10}H_{16}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 230,085; trovato 230,086. ^1H RMN (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).

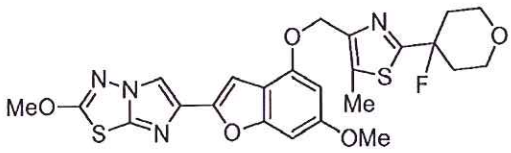
Esempio 124. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,060 g, 0,189 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,054 g, 0,236 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (3 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,123 mL, 0,473 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,120 g, 0,473 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 30 min. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h ulteriore, ed è stata poi diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un semi-solido di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva il 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,077 g, 77%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,214 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{25}N_4O_6S_2[M+H]^+$ m/z 529,122; trovato 529,125. ^1H RMN (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).

Esempio 125

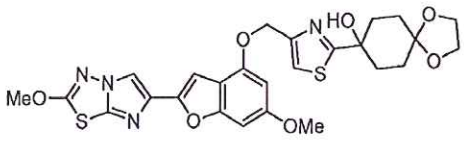
6-(4-((2-(4-Fluorotetraidro-2H-piran-4-il)-5-metiltiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo

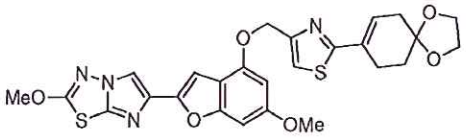


Ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,025 g, 0,047 mmol) in DCM (3 mL) sotto N_2 è stato aggiunto a gocce DAST (0,016 mL, 0,118 mmol), e la miscela risultante è stata agitata a 0°C per 20 min. Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela di reazione è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C, ed è stata spenta attraverso l'aggiunta a gocce di $NaHCO_3$ acquoso saturo (3 mL). Dopo aver energicamente agitato la miscela a 0°C per 5 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, la miscela è stata diluita con DCM e con altro $NaHCO_3$ acquoso saturo, e l'agitazione è stata proseguita fino a non osservare più ulteriori sviluppi di gas. La fase organica è stata poi separata e direttamente applicata ad una pre-colonna di gel di silice. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-esano) rendeva il 6-(4-((2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)-5-metiltiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzo-furan-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,020 g, 80%) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua, dando un solido bianco. LC (Metodo A): 2,405 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 531,117; trovato 531,118. ^1H RMN (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).

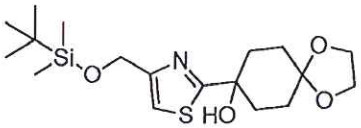
Esempi 126 e 127

8-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-olo e 6-(4-((2-(1,4-diossaspiro-[4,5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossi-benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo, rispettivamente.



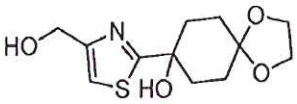


126A. 8-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro-[4,5]decan-8-olo



Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 1,00 g, 3,24 mmol) in THF anidro (15 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,45 M in esani, 2,68 mL, 3,89 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 30 min., dando una soluzione di colore giallo chiaro-marrone. Questa miscela è stata addizionata a gocce con una soluzione di 1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-one (0,608 g, 3,89 mmol) in THF anidro (4 mL), e la miscela è stata mantenuta a -78°C per 2 h. La reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (5 mL), dopo di che il bagno di raffreddamento è stato rimosso e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio giallo chiaro che è stato purificato via cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-esano), dando l'8-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)-metil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-olo (0,920 g, 73,6%) sotto forma di una gomma incolore che, lasciata indisturbata sotto vuoto, cristallizzava. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,287 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{18}H_{32}NO_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 386,182; trovato 386,182. ^1H RMN (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).

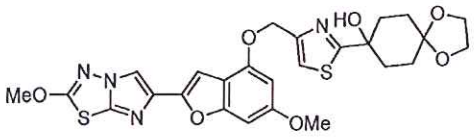
126B. 8-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-olo

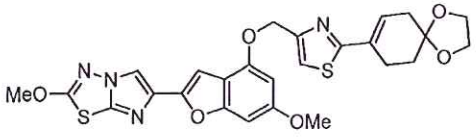


Ad una soluzione sotto N_2 di 8-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-olo (0,916 g, 2,376 mmol) in THF anidro (10 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (1,160 mL, 7,13 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h. La miscela è stata poi ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando l'8-(4-

(idrossimetil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro-[4,5]decan-8-olo (0,579 g, 90%) sotto forma di una gomma incolore che, lasciata indisturbata sotto vuoto, cristallizzava. Questo materiale era essenzialmente puro, ed è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,148 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{12}H_{18}NO_4S$ $[M+H]^+$ m/z 272,096; trovato 272,095. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempi 126 e 127. 8-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-olo e 6-(4-((2-(1,4-diossaspiro-[4,5]dec-7-en-8-il)-tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



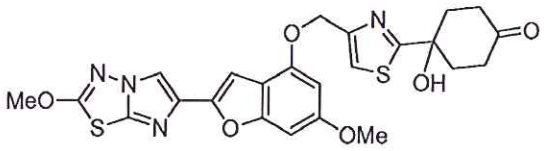


Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,600 g, 1,891 mmol) e 8-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-olo (0,539 g, 1,985 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (15 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (1,228 mL, 4,73 mmol), seguita da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,205 g, 4,73 mmol) in THF anidro (10 mL) nel corso di ca. 30 min. (attraverso una pompa a siringa). La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h ulteriore, ed è stata poi diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un semi-solido di colore ambra chiaro. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva 2 prodotti principali. La frazione 1 è stata identificata come 6-(4-((2-(1,4-diossaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,127 g, 12,15%), ed è stata isolata sotto forma di una schiuma bianca. Questo materiale è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando un solido di colore crema. LC (Metodo A): 2,362 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{25}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 553,121; trovato 553,122. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,34 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (s largo, 1H), 5,24 (s, 2H),

4,17 (s, 3H), 3,89 (s, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,63 (s largo, 2H), 2,38 (s largo, 2H), 1,79 (t, J = 6,26 Hz, 2H). La frazione 2 è stata identificata come 8-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro-[4,5]decan-8-olo (0,254 g, 23,54%), ed è stata isolata sotto forma di una schiuma di colore bianco avorio. Questo materiale è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando un solido di colore crema. LC (Metodo A): 2,193 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{27}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 571,132; trovato 571,132. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 128

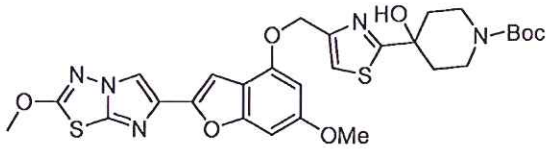
4-Idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesan-one



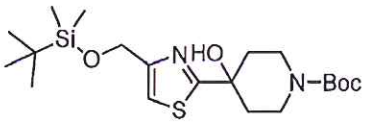
Ad una miscela di 8-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-1,4-diossaspiro[4,5]decan-8-olo (0,013 g, 0,023 mmol) in DCM (1 mL) è stato aggiunto TFA (0,2 mL), e la soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 18 h in una beuta chiusa a tenuta. Le materie volatili sono state poi fatte evaporare, dando il prodotto impuro sotto forma di un solido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva il 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)cicloesanone (0,009 g, 75%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,208 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{23}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 527,105; trovato 527,106. ^1H RMN (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).

Esempio 129

terz.-Butil 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato

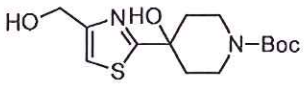


129A. terz.-Butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-4-idrossipiperidin-1-carbossilato



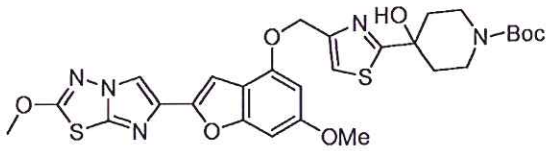
Una soluzione di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (0,738 g, 3,22 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,45 M in esani, 2,440 mL, 3,54 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 35 min., dando una soluzione di colore marrone pallido. A questa miscela è stata lentamente aggiunta una soluzione di terz.-butil 4-ossopiperidin-1-carbossilato (0,769 g, 3,86 mmol) in THF anidro (2 mL), e la miscela è stata agitata a -78°C per 2 h, dando una soluzione di colore marrone chiaro. La reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (5 mL), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, dando un olio giallo. Questo olio è stato purificato via cromatografia flash con esani-EtOAc come eluente, dando il terz.-butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-4-idrossipiperidin-1-carbossilato (0,850 g, 61,6%) sotto forma di una gomma limpida e incolore: LC (Metodo A): 2,427 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{20}H_{37}N_2O_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 429,22, trovato 429,20.

129B. terz.-Butil 4-idrossi-4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato



Ad una soluzione agitata di terz.-butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-4-idrossipiperidin-1-carbossilato (0,850 g, 1,983 mmol) in THF (11 mL) è stato aggiunto trifluoridrato di trietilammina (1,60 mL, 9,83 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h. La miscela risultante è stata poi ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando il terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato (0,476 g, 77%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo A): 1,670 min. ^{1}H RMN (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 (s largo, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,68 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Esempio 129. terz.-Butil 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato



Ad una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,202 g, 0,636 mmol) e terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato (0,200 g, 0,636 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,413 mL, 1,590 mmol), seguita da una soluzione di ADDP (0,401 g, 1,590 mmol) in THF (2 mL) aggiunta a gocce nel corso di 30 min. attraverso una pompa a siringa. Dopo averla agitata per altri 30 min., la miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando il composto del titolo (0,263 g, 0,429 mmol, 67,4%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,387 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{32}N_5O_7S_2[M+H]^+$ m/z 614,1743, trovato 614,1755. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,14 (s largo, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,72 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

Esempio 130

(4-Idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-il)(fenil)metanone

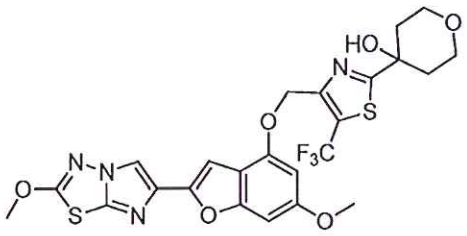
Ad una sospensione agitata di terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-1-carbossilato (0,662 g, 1,079 mmol) in DCM (10 mL) è stato aggiunto TFA (3 mL), e la soluzione risultante è stata agitata per 4 h a temperatura ambiente prima di concentrarla a secco, dando un olio di colore ambrato. Questo olio grezzo è stato ripartito con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco, ottenendo il 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-4-olo 2,2,2-trifluoroacetato (0,554 g, 1,079 mmol, 100%) sotto forma di un solido beige. LC (Metodo A): 1,980 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 514,1219, trovato 514,1228.

Ad una soluzione agitata di 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)piperidin-4-olo (0,031 g, 0,050 mmol) in DMF (1 mL) sono stati aggiunti DIEA (0,070 mL, 0,400 mmol) e acido benzoico (0,0073 g, 0,060 mmol), seguiti da HATU (0,023 g, 0,060 mmol). Dopo averla agitata per 1 h, la miscela di reazione è stata diluita con DMF (1 mL) e purificata via HPLC preparativa (Metodo A). Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate a secco e il residuo è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando il composto del titolo (0,022 g, 71,2%) sotto forma di un solido bianco amorfo. LC (Metodo A): 2,257 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{28}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 618,1481, trovato 618,1484. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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

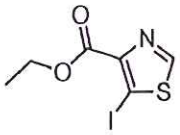
Hz, 1H), 6,30 (s largo, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,36 (s largo, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,24 (s largo, 1H), 2,03 (s largo, 2H), 1,79 (m, 2H).

Esempio 131

4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)-ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



131A. Etil 5-iodotiazol-4-carbossilato

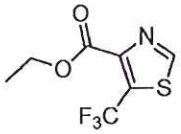


Ad una soluzione di etil 2-amminotiazol-4-carbossilato (2,92 g, 16,96 mmol) in diclorometano (100 mL) è stato aggiunto NIS (5,00 g, 22,22 mmol). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 24 h, la miscela di reazione risultante è stata diluita con etil acetato, lavata con acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata, dando l'etil 2-ammino-5-iodotiazol-4-carbossilato (4,75 g, 90%) che è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,549 min. LCMS (APCI): calc. per $C_6H_8IN_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 298,94, trovato 299,0.

Una soluzione di etil 2-ammino-5-iodotiazol-4-carbossilato (4,75 g, 15,93 mmol) in DMF (70 mL) è stata raffreddata in un bagno di ghiaccio sotto azoto e poi, dopo averla addizionata con terz.-butilnitrito (2,74 mL, 23,04 mmol), la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La miscela di reazione è stata versata in salamoia, e la miscela è stata estratta 3 volte con etil acetato. Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia

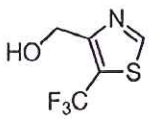
da 8 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in esani (da 0 a 50%), dando il composto del titolo puro (0,825 g, 18%). LC (Metodo A): 1,601 min. LCMS (APCI): calc. per $C_6H_7INO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 283,92, trovato 283,9. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 8,95 (s, 1H).

131B. Etil 5-(trifluorometil)tiazol-4-carbossilato



Ad una provetta a tenuta caricata con etil 5-iodotiazol-4-carbossilato (0,825 g, 2,91 mmol) e DMF secca (20 mL) è stato aggiunto metil 2,2-difluoro-2-(fluorosolfonil)acetato (0,742 mL, 5,83 mmol), seguito da ioduro di rame(I) (1,110 g, 5,83 mmol). Il recipiente di reazione è stato chiuso a tenuta, e la miscela di reazione è stata agitata per una notte a 85°C (temperatura del bagno). La miscela di reazione raffreddata è stata ripresa in etere e filtrata attraverso una compressa di CELITE®. Il filtrato è stato poi lavato con acqua e salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 24 g) con un gradiente di eluizione di EtOAc in esani (da 0 a 50%), dando il composto desiderato sotto forma di un solido giallo (0,438 g, 67%). LC (Metodo A): 1,750 min. LCMS (APCI): calc. per $C_7H_7F_3NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 226,01, trovato 226,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1,43 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 4,48 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 8,90 (s, 1H).

131C. (5-(Trifluorometil)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 5-(trifluorometil)tiazol-4-carbossilato (0,425 g, 1,887 mmol) in THF anidro (50 mL) sotto azoto è stato aggiunto boroidruro di litio (0,082 g, 3,77 mmol) in un'unica porzione, seguito a gocce da metanolo (0,153 mL, 3,77 mmol). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela è stata nuovamente raffreddata a 0°C e attentamente spenta attraverso la lenta aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (10 mL) con energica agitazione. Il bagno di raffreddamento è

stato poi rimosso, e la miscela è stata ripartita con etil acetato-acqua. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di EtOAc in esani (da 0 a 100%), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio di colore giallo pallido (0,200 g, 58%). LC tempo di ritenzione (Metodo A): 1,248 min. LCMS (APCI): calc. per $C_5H_5F_3NOS$ $[M+H]^+$ m/z 184,00, trovato 184,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,90 (s, 2H), 8,96 (s, 1H).

131 D. 4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazolo

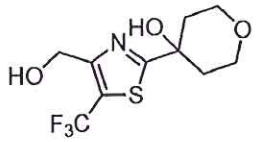
Ad una soluzione a temperatura ambiente di (5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metanolo (0,200 g, 1,092 mmol) in diclorometano (10 mL) è stato aggiunto imidazolo (0,112 g, 1,638 mmol), seguito da terz.-butilclorodimetilsilano (0,206 g, 1,365 mmol). Dopo aver agitato miscela di reazione risultante a temperatura ambiente per 1 h, la reazione è stata spenta con MeOH e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in esani (da 0 a 50%), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,145 g, 45%). LC (Metodo A): 2,409 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{19}F_3NOSSi$ $[M+H]^+$ m/z 298,09, trovato 298,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 0,11 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 4,92 (s, 2H), 8,84 (s, 1H).

131 E. 4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo

Una soluzione di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazolo (0,145 g, 0,488 mmol) in THF anidro (5 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto azoto e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,5 M in esani, 0,390

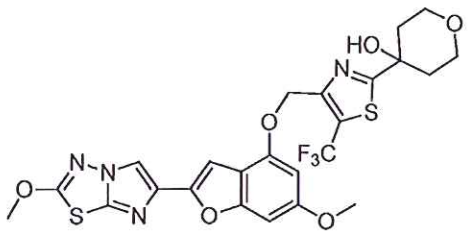
mL, 0,585 mmol). La soluzione ottenuta è stata agitata per 15 min. a -78°C prima di addizionarla lentamente con una soluzione di diidro-2H-piran-4(3H)-one (0,054 mL, 0,585 mmol) in THF anidro (1 mL). La miscela di reazione risultante è stata agitata a -78°C per 1 h prima di spegnerla attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (1,5 mL). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela è stata diluita con etil acetato. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di EtOAc in esani (da 0 a 50%), dando il composto desiderato sotto forma di un olio di colore giallo pallido (0,185 g, 95%). LC (Metodo A): 2,415 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{27}F_3NO_3SSi$ $[M+H]^+$ m/z 398,14, trovato 398,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 0,10 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1,61 (s largo, 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).

131 F. 4-(4-(Idrossimetil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una soluzione a temperatura ambiente di 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-5-(trifluoro-metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,185 g, 0,465 mmol) in THF (3 mL) è stato aggiunto TBAF (soluzione al 75% in acqua, 0,252 mL, 0,698 mmol). Dopo 30 min. di agitazione, è stato aggiunto un altro equivalente di TBAF (soluzione al 75% in acqua, 0,168 mL, 0,465 mmol), e la miscela è stata agitata per 1 h ulteriore. La miscela risultante è stata spenta con salamoia e poi addizionata con diclorometano. Lo strato organico isolato è stato lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in esani (da 0 a 100%), dando il composto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,101 g, 77%). LC (Metodo A): 1,504 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{13}F_3NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 284,06, trovato 284,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 1,65 (s largo, 1H), 1,79 (dd, J = 2,0, 14,0 Hz, 2H), 2,28-2,38 (m, 2H), 2,71 (s largo, 1H), 3,82-3,97 (m, 4H), 4,81 (d, J = 1,2 Hz, 2H).

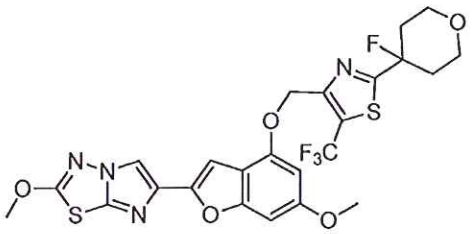
Esempio 131. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una miscela sotto azoto di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,090 g, 0,284 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,100 g, 0,355 mmol) è stato aggiunto THF secco (5 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,184 mL, 0,709 mmol), seguita a gocce da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,181 g, 0,709 mmol) in THF anidro (2,5 mL). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 45 min., la miscela di reazione risultante è stata diluita con etil acetato e lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 24 g) con un gradiente di eluizione di EtOAc in DCM (da 0 a 50%), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,108 g, 65%). LC (Metodo A): 2,689 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{22}F_3N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 583,0933, trovato 523,0967. ^1H RMN (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).

Esempio 132

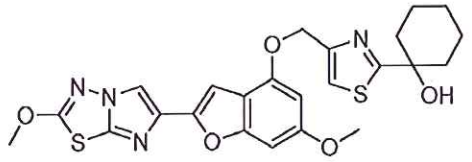
6-(4-((2-(4-Fluorotetraidro-2H-piran-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



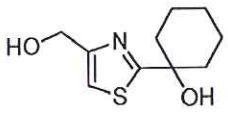
Ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-(trifluorometil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (0,052 g, 0,089 mmol) in diclorometano (10 mL) sotto azoto è stato aggiunto a gocce DAST (0,029 mL, 0,223 mmol). Dopo aver agitato la miscela risultante a 0°C per 20 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela di reazione è stata nuovamente raffreddata a 0°C, spenta attraverso l'aggiunta a gocce di $NaHCO_3$ acquoso saturo (5 mL), ed energicamente agitata per 15 min. in modo da garantire uno spegnimento completo. Dopo aver diluito la miscela risultante con diclorometano e bicarbonato di sodio acquoso saturo, lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di magnesio e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 24 g) con un gradiente di eluizione di EtOAc in DCM (da 0 a 50%), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,045 g, 86%). LC (Metodo A): 2,492 min. LCMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{21}F_4N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 585,0890, trovato 585,0904. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 133

1-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesanolo



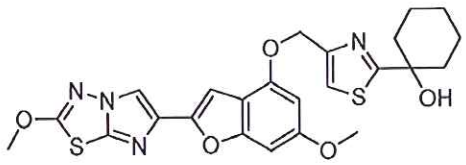
133A: 1-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)cicloesanolo



Metodo generale: Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-tiazolo (Esempio 37B, 0,195 g, 0,632 mmol) in THF anidro (5 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto azoto e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,5 M in esani, 0,506 mL, 0,759 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 15 min. prima di addizionarla con una soluzione di cicloesanone (0,075 mg, 0,759 mmol) in THF anidro (1 mL), e l'agitazione è stata proseguita a -78°C per 1 h. Dopo aver spento la reazione attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (1,5 mL), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata diluita con etil acetato. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. L'1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)-ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesanolo grezzo ottenuto (0,185 g, 89%) è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,391 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{30}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 328,18, trovato 328,2.

Ad una soluzione a temperatura ambiente dell'1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)ciclo-esanolo grezzo (0,185 g, 0,480 mmol) in THF (3 mL) è stato aggiunto TBAF (soluzione al 75% in acqua, 0,260 mL, 0,720 mmol). Dopo 30 min., è stato aggiunto un altro equivalente di TBAF (soluzione al 75% in acqua, 0,173 mL, 0,480 mmol), e la miscela risultante è stata agitata per 1 h ulteriore. La miscela di reazione è stata poi spenta con salamoia e addizionata con DCM. Lo strato organico isolato è stato lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in esani (da 0 a 100%), dando il composto desiderato sotto forma di un olio incolore (0,076 g, 74%). LC (Metodo A): 1,319 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{16}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 214,09, trovato 214,2. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

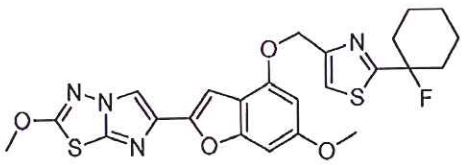
Esempio 133. 1-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)cicloesanolo



Ad una miscela a temperatura ambiente di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,090 g, 0,284 mmol) e 1-(4-(idrossimetil)-tiazol-2-il)cicloesanolo (0,076 g, 0,355 mmol) sotto azoto è stato aggiunto THF secco (5 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,184 mL, 0,709 mmol), seguita a gocce da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,181 g, 0,709 mmol) in THF anidro (2,5 mL), e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 45 min. La miscela di reazione è stata poi diluita con etil acetato, lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 24 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano (da 0 a 50%), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,104 g, 72%). LC (Metodo A): 2,339 min. LCMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{25}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 513,1266, trovato 513,1256. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 134

6-(4-((2-(1-Fluorocicloesil)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

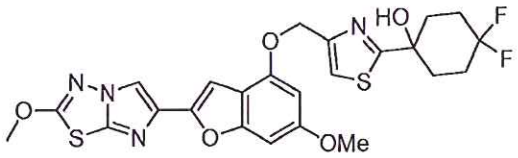


Ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di 1-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesanolo (0,050 g, 0,098 mmol) in diclorometano (10 mL) sotto azoto è stato aggiunto a gocce DAST (0,032 mL, 0,244 mmol). Dopo aver agitato la miscela risultante a 0°C per 15 min., il

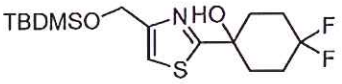
bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. La miscela di reazione è stata nuovamente raffreddata a 0°C, spenta attraverso l'aggiunta a gocce di $NaHCO_3$ acquoso saturo (5 mL), ed energicamente agitata per 15 min. in modo da garantire uno spegnimento completo. La miscela è stata ulteriormente diluita con diclorometano e con una soluzione acquosa satura di bicarbonato di sodio, e lo strato organico è stato separato, essiccato su solfato di magnesio e concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 24 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano (da 0 a 50%), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,037 g, 74%). LC (Metodo A): 2,524 min. LCMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{24}FN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 515,1223, trovato 515,1203. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 135

4,4-Difluoro-1-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesanolo



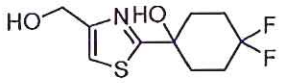
135A. 1-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorocicloesanolo



Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 0,500 g, 1,622 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,45 M in esani, 0,714 mL, 1,784 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 35 min., dando una soluzione di colore marrone pallido. A questa miscela è stata lentamente aggiunta una soluzione di 4,4-difluorocicloesanone (0,218 g, 1,622 mmol) in THF anidro (2 mL), e la miscela è stata agitata a -78°C per 2 h, dando una soluzione di colore marrone chiaro. La reazione è

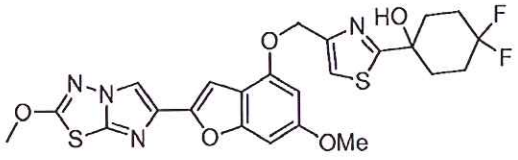
stata poi spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (5 mL), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. Questo olio è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando l'1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorocicloesanolo (0,289 g, 49,0%) sotto forma di un solido beige. LC (Metodo A): 2,354 min. ^{1}H RMN (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-(idrossimetil)tiazol-2-il)cicloesanolo



Ad una soluzione sotto N_2 di 1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-4,4-difluorociclo-esanolo (0,289 g, 0,795 mmol) in THF anidro (10 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (0,647 mL, 3,97 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata poi diluita con EtOAc, e la soluzione è stata lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, dando il 4,4-difluoro-1-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)cicloesanolo (0,164 g, 83%) sotto forma di un solido bianco. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo, senza ulteriori purificazioni. LC (Metodo A): 1,332 min. ^{1}H RMN (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).

Esempio 135. 4,4-Difluoro-1-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesanolo

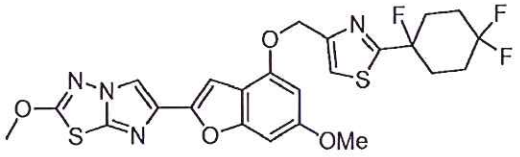


Ad una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,186 g, 0,586 mmol) e 4,4-difluoro-1-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)cicloesanolo (0,146 g, 0,586 mmol) in THF

anidro (8 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,380 mL, 1,464 mmol), seguita da una soluzione di ADDP (0,369 g, 1,464 mmol) in THF (2 mL) aggiunto a gocce nel corso di 30 min. attraverso una pompa a siringa. Dopo averla agitata per altri 30 min., la miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando un solido beige con una sfumatura gialla. Questo solido è stato ulteriormente triturato con acetonitrile, e il solido risultante è stato filtrato, risciacquato con dietil etere ed essiccato sotto vuoto, dando il composto del titolo (0,250 g, 78%) sotto forma di un solido beige. LC (Metodo A): 2,322 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{23}F_2N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 549,1078, trovato 549,1101. ^1H RMN (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 (s largo, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,20-2,01 (m, 6H), 1,91 (m, 2H).

Esempio 136

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1,4,4-trifluorocicloesil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

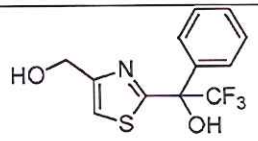


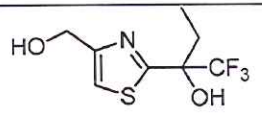
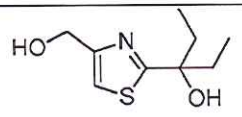
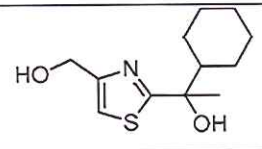
Ad una miscela raffreddata con ghiaccio di 4,4-difluoro-1-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesanolo (0,050 g, 0,091 mmol) in diclorometano (4 mL) sotto N_2 è stato aggiunto a gocce DAST (0,036 mL, 0,273 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 1 h prima di spegnerla con $NaHCO_3$ acquoso saturo. La miscela risultante è stata estratta con EtOAc, dopo di che la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in DCM, dando il composto del titolo (0,007 g, 0,013 mmol, 13,95%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,322 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{22}F_3N_4O_4S_2$

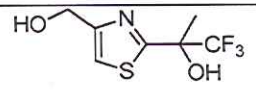
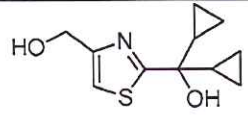
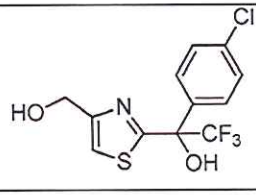
$[M+H]^+$ m/z 551,1035, trovato 551,1055. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,34-2,07 (m, 8H).

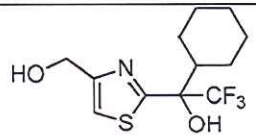
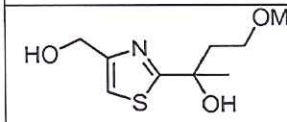
Preparazione degli alcool

I seguenti alcool aggiuntivi sono stati preparati secondo la procedura generale descritta nell'Esempio 133A;

Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	LCMS trovato $[M+H]^+$, m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	RMN
	$C_{12}H_{10}F_3NO_2S$	290,046	290,047	1,661 / A	^{1}H RMN (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).

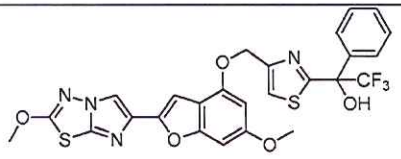
	$C_8H_{10}F_3NO_2S$	242,046	242,047	1,254 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 0,74 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,95-2,08 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 4,55 (d, J=5,5 Hz, 2H), 5,32 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (s, 1H).
	$C_9H_{15}NO_2S$	202,09	202,2	1,165 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 0,73 (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).
	$C_{12}H_{19}NO_2S$	242,12	242,2	1,702 / A	^{1}H RMN (CD_3OD, 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).

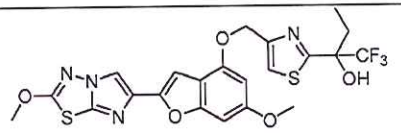
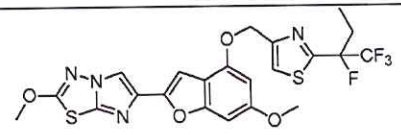
	$C_7H_8F_3NO_2S$	228,030	228,030	1,134 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,73 (s, 3H), 4,55 (d, J=5,1 Hz, 2H), 5,33 (t, J=5,9 Hz, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 7,52 (s largo, 1H).
	$C_{11}H_{15}NO_2S$	226,090	226,090	1,389 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 0,18-0,27 (m, 2H), 0,33-0,51 (m, 6H), 1,28-1,39 (m, 2H), 4,52 (d, J=3,5 Hz, 2H), 5,22 (s largo, 2H), 7,21 (s, 1H).
	$C_{12}H_9ClF_3NO_2S$	324,01	324,0	1,905 / A	^{1}H RMN (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).

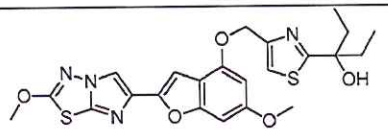
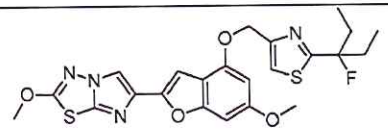
	$C_{12}H_{16}F_3NO_2S$	296,093	296,094	1,837 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 0,95-1,38 (m, 6H), 1,53-1,86 (m, 4H), 2,18-2,30 (m, 1H), 4,54 (d, J=3,9 Hz, 2H), 5,33 (t, J=4,7 Hz, 1H), 7,07 (s largo, 1H), 7,42 (s, 1H).
	$C_9H_{15}NO_3S$	218,09	218,2	1,008 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 1,47 (s, 3H), 1,94-2,10 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,15-.324 (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).

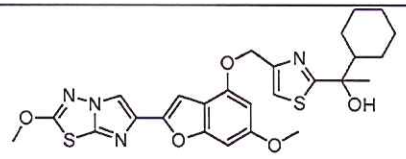
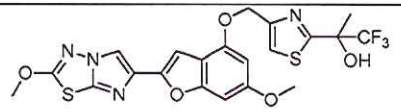
Esempi da 137 a 147

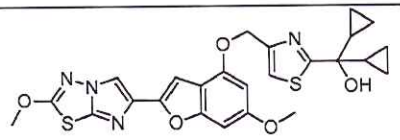
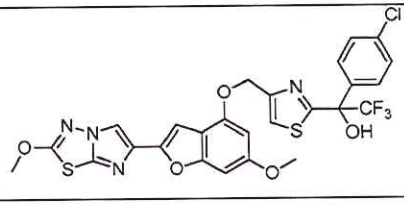
I seguenti Esempi aggiuntivi sono stati preparati, isolati e caratterizzati usando i metodi divulgati negli Esempi 133 e 134 di sopra.

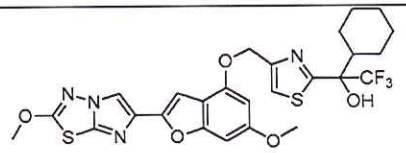
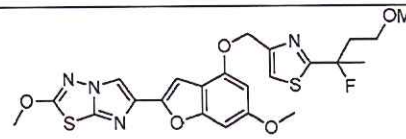
Es.	Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	LCMS trovato $[M+H]^+$, m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	RMN
137		$C_{26}H_{19}F_3N_4O_5S_2$	589,082	589,084	2,354 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 3,80 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,65 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 6,99 (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		$C_{22}H_{19}F_3N_4O_5S_2$	541,082	541,080	2,258 / A	^{1}H RMN (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		$C_{22}H_{18}F_4N_4O_4S_2$	543,078	543,079	2,472 / A	^{1}H RMN (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		$C_{23}H_{24}N_4O_5S_2$	501,126	501,128	2,302 / A	^{1}H RMN (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		$C_{23}H_{23}FN_4O_4S_2$	503,122	503,122	2,492 / A	^{1}H RMN (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).

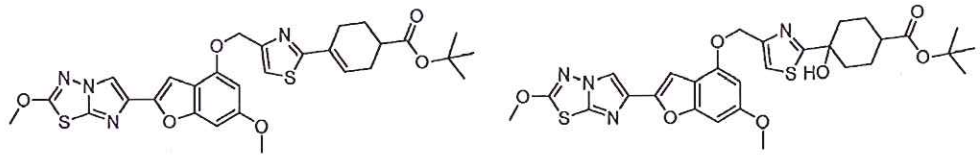
142		$C_{26}H_{28}N_4O_5S_2$	541,157	541,157	2,423 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 0,82-1,20 (m, 4H), 1,43-1,83 (m, 7H), 1,47 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,96 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).
143		$C_{21}H_{17}F_3N_4O_5S_2$	527,067	527,067	2,240 / A	^{1}H RMN (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 (s largo, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).

144		$C_{25}H_{24}N_4O_5S_2$	525,126	525,126	2,318 / A	^{1}H RMN (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		$C_{26}H_{18}ClF_3N_4O_5S_2$	623,043	623,044	2,462 / A	^{1}H RMN (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).

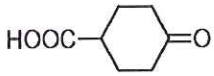
146		$C_{26}H_{25}F_3N_4O_5S_2$	595,129	595,130	2,467 / A	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 0,91-1,88 (m, 10H), 2,20-2,31 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,60 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,17 (s largo, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).
147		$C_{23}H_{23}FN_4O_5S_2$	517,121	517,123	2,226 / A	^{1}H RMN (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).

Esempi 148 e 149

terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)cicloes-3-encarbossilato e terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilato, rispettivamente.

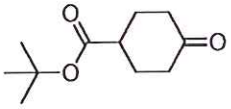


148A. Acido 4-ossocicloesancarbossilico



Ad una soluzione di etil 4-ossocicloesancarbossilato (5,00 g, 29,4 mmol) in una miscela di metanolo (30 mL) e THF (125 mL) è stata aggiunta una soluzione acquosa di NaOH (3 N, 29,4 mL, 88 mmol), e la miscela di reazione risultante è stata riscaldata a 60°C per 3 h. La miscela raffreddata è stata concentrata sotto pressione ridotta, il concentrato acquoso è stato acidificato (pH 1) con HCl 1N, e la miscela è stata estratta con DCM (x3). L'estratto organico combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato, dando il composto del titolo (3,175 g, 76%). ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 1H).

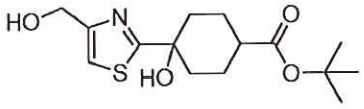
148B. terz.-Butil 4-ossocicloesancarbossilato



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di acido 4-ossocicloesancarbossilico (3,175 g, 22,34 mmol) in piridina (12 mL, 148 mmol) e terz.-butanolo (17 mL, 178 mmol) è stato aggiunto $POCl_3$ puro (3,0 mL, 32,2 mmol). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h. La miscela grezza è stata poi versata in acqua, e il prodotto è stato estratto con EtOAc (3x). L'estratto organico combinato è

stato lavato con 2 N HCl (x2) e salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo grezzo ottenuto è stato usato come era, senza ulteriori purificazioni (3,02 g, 68%). ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

148C. terz.-Butil 4-idrossi-4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilato

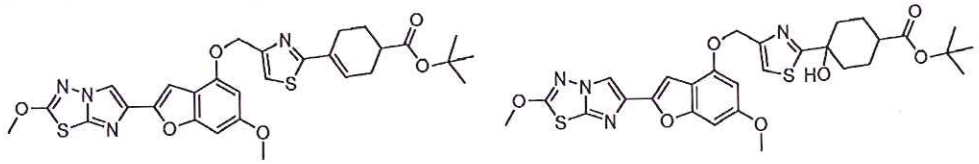


Ad una soluzione raffreddata a -78°C sotto azoto di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)-ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 0,200 g, 0,649 mmol) in THF anidro (5 mL) è stato aggiunto a gocce n-butillitio (1,5 M in esani, 0,519 mL, 0,778 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 5 min. prima di addizionare la miscela di reazione con una soluzione pre-raffreddata (-78°C) di terz.-butil 4-ossocicloesancarbossilato (0,129 g, 0,649 mmol) in THF anidro (1 mL) attraverso una cannula. Dopo aver agitato la miscela risultante a -78°C per 1,5 h, la reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (3 mL). Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela è stata diluita con etil acetato. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare, dando il prodotto grezzo, terz.-butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)-4-idrossicicloesan-carbossilato (0,177 g, 64%), sotto forma di un olio di colore giallo pallido. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo, senza ulteriori purificazioni. LC (Metodo A): 2,447 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{21}H_{38}NO_4SSi$ $[M+H]^+$m/z 428,23, trovato 428,2.

Ad una soluzione a temperatura ambiente di terz.-butil 4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-tiazol-2-il)-4-idrossicicloesancarbossilato (0,277 g, 0,415 mmol) in THF (5 mL) è stato aggiunto TBAF (soluzione al 75% in acqua, 0,299 mL, 0,829 mmol). Dopo aver agitato la miscela risultante per 1 h, la reazione è stata spenta con salamoia, e la miscela risultante è stata diluita con diclorometano. Lo strato organico è stato separato, lavato con salamoia, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano (da 0 a 100%), dando il composto desiderato sotto forma di un olio viscoso incolore che era una miscela di isomeri cis e trans (0,073 g, 56%). LC (Metodo

A): 1,768, 1,789 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{15}H_{24}NO_4S$ $[M+H]^+$ m/z 314,14, trovato 314,2. ^1H RMN (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).

Esempi 148 e 149. terz.-Butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][[1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloes-3-encarbossilato e terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilato, rispettivamente

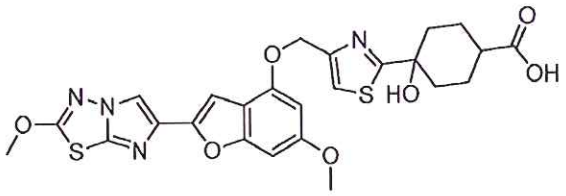


Ad una miscela di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,070 g, 0,221 mmol) e terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilato (0,069 g, 0,221 mmol) è stato aggiunto THF secco (5 mL), e la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,143 mL, 0,551 mmol), seguita a gocce da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,141 g, 0,551 mmol) in THF anidro (2,5 mL). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 1,5 h, la miscela di reazione risultante è stata diluita con etil acetato, lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia flash (Isco, cartuccia da 24 g) con un gradiente di 0-100% di EtOAc in DCM, dando due frazioni. La frazione 1 è stata ottenuta sotto forma di un solido che è stato ulteriormente triturato con MeOH, dando (dopo una filtrazione, un lavaggio con MeOH e un'essiccazione sotto vuoto) il terz.-butil 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloes-3-encarbossilato (0,011 g, 8%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,567 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{29}H_{31}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 595,168, trovato 595,168. ^1H RMN (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 (s largo, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). La frazione 2 è stata ulteriormente purificata via HPLC preparativa (Metodo A), dando il terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-

b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilato sotto forma di un solido bianco che era una miscela di isomeri cis e trans (0,010 g, 7%). LC (Metodo A): 2,320 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{33}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 613,1791, trovato 613,1789. ^{1}H RMN (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 (s largo, 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).

Esempio 150

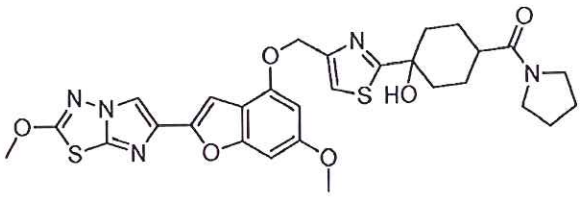
Acido 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilico



Ad una soluzione a temperatura ambiente di terz.-butil 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilato (0,486 g, 0,587 mmol) in diclorometano (20 mL) è stato aggiunto TFA (2,261 mL, 29,3 mmol), e la miscela è stata agitata per 1,5 h. La miscela risultante è stata diluita con toluene, e le materie volatili sono state poi rimosse sotto pressione ridotta. L'olio arancione ottenuto è stato fatto co-evaporare con metanolo (x2), dando il composto del titolo grezzo (0,297 g, 91%) sotto forma di un solido arancione che era una miscela di isomeri cis e trans. Questo materiale è stato usato come era per il passaggio successivo, senza ulteriori purificazioni. LC (Metodo A): 2,110, 2,142 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{25}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 557,1165, trovato 557,1169. ^{1}H RMN (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).

Esempio 151

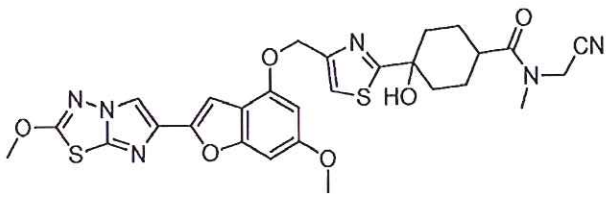
(4-Idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesil)(pirrolidin-1-il)metanone



Ad una soluzione di acido 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilico (0,025 g, 0,045 mmol) e pirrolidina (3,71 µl, 0,045 mmol) in DMF (1 mL) è stata aggiunta DIEA (0,039 mL, 0,225 mmol), seguita da HATU (0,0214 g, 0,056 mmol). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 3 h, la miscela di reazione risultante è stata diluita con etil acetato e lavata con $NaHCO_3$ acquoso saturo e salamoia. Lo strato organico è stato separato, essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via HPLC preparativa (Metodo A), dando due frazioni. La frazione 1 è stata identificata come l'isomero A del composto del titolo (0,008 g, 25%). LC (Metodo A): 2,236 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{32}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 610,1794, trovato 610,1777. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 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 frazione 2 è stata nuovamente purificata via HPLC preparativa (Metodo A), dando l'isomero B puro del composto del titolo (0,004 g, 14%). LC (Metodo A): 2,301 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{32}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 610,1794, trovato 610,1791. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 152

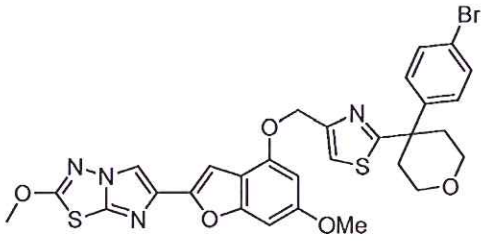
N-(Cianometil)-4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N-metilcicloesancarbossammide



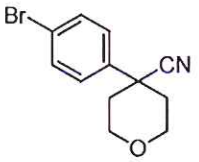
Il composto del titolo è stato preparato da acido 4-idrossi-4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)cicloesancarbossilico e 2-(metilammino)acetonitrile secondo il metodo descritto nell'Esempio 151 di sopra. La miscela grezza prodotta è stata separata nei suoi due isomeri usando una HPLC preparativa (Metodo A). Isomero A. LC (Metodo A): 2,143 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{29}N_6O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 609,1590, trovato 609,1581. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 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). Isomero B. LC (Metodo A): 2,177 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{29}N_6O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 609,1590, trovato 609,1580. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 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).

Esempio 153

6-(4-((2-(4-(4-Bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

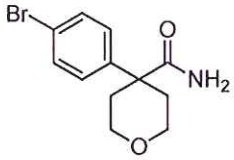


153A. 4-(4-Bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbonitrile



Una soluzione di 2-(4-bromofenil)acetonitrile (1,00 g, 5,10 mmol) in THF anidro (5,85 mL) è stata trattata con idrossido di sodio 17M (9,00 mL, 153 mmol), tetrabutilammonio idrogeno solfato (0,173 g, 0,510 mmol) e 1-cloro-2-(2-cloroetossi)etano (0,628 mL, 5,36 mmol). Dopo aver scaldato la miscela di reazione a riflusso per 4 h, la miscela raffreddata è stata diluita con EtOAc e lavata con HCl 1N, acqua ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato poi purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando il 4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbonitrile (1,11 g, 82%) sotto forma di un olio giallo limpido. LC (Metodo F): 2,080 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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)tetraidro-2H-piran-4-carbossammide



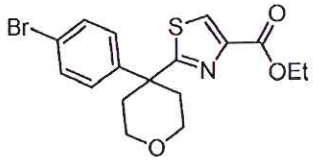
Il 4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbonitrile (1,09 g, 4,10 mmol) è stato agitato in acido solforico concentrato (3 mL) a temperatura ambiente per 40 h. La miscela è stata poi versata su ghiaccio, la sospensione risultante

è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato accuratamente lavato con acqua fino a rendere neutro il pH del lavaggio. Il solido bianco risultante è stato risciacquato con esani e poi essiccato sotto pressione ridotta, dando la 4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbossammide (1,065 g, 92%). LC (Metodo F): 1,835 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 1H), 7,06 (s largo, 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).

153C. 4-(4-Bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbotioammide

Ad una soluzione agitata di 4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbossammide (1,00 g, 3,52 mmol) in THF (12 mL) è stato aggiunto il reagente di Lawesson (0,712 g, 1,760 mmol) in un'unica porzione, e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 6 h. La miscela di reazione raffreddata è stata poi concentrata quasi a secco e ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco, e il residuo è stato purificato via cromatografia flash con esani-EtOAc come eluente, dando la 4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbotioammide sotto forma di un solido bianco (0,771 g, 73,0%). LC (Metodo F): 1,993 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

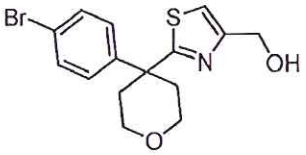
153D. Etil 2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carbossilato



Ad una miscela di 4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-carbotioammide (0,725 g, 2,415 mmol) in isopropanolo (10 mL) è stato aggiunto etil bromopiruvato (0,365 mL, 2,90 mmol), e la miscela di reazione è stata

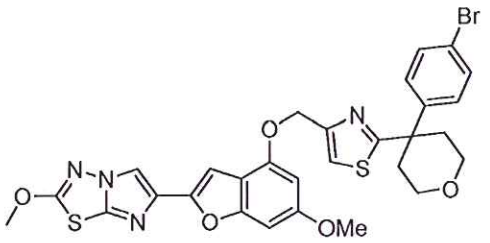
riscaldata a riflusso per 2,75 h. La miscela raffreddata è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando l'etil 2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carbossilato (0,288 g, 30,1%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo F): 2,320 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carbossilato (0,288 g, 0,727 mmol) in THF (3,6 mL) è stato aggiunto $LiBH_4$ (0,0314 g, 1,441 mmol) in un'unica porzione, seguito da MeOH (0,058 mL, 1,441 mmol). La miscela risultante è stata agitata prima a 0°C per 5 min. e poi a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C, ed è stata attentamente spenta attraverso l'aggiunta a gocce di NH_4Cl acquoso saturo. Dopo aver estratto la miscela risultante con etil acetato, la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secco. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando il (2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,226 g, 89%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 2,111 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

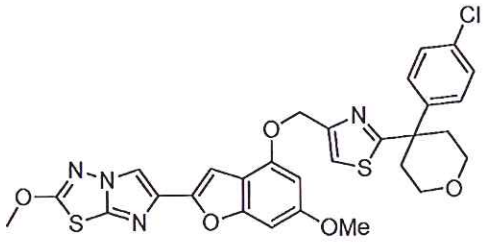
Esempio 153. 6-(4-((2-(4-(4-Bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



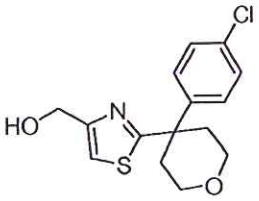
Ad una beuta asciugata alla fiamma contenente 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,035 g, 0,110 mmol) e (2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,039 g, 0,110 mmol) è stato aggiunto THF secco (4 mL), seguito da tri-n-butilfosfina (0,072 mL, 0,276 mmol). Alla sospensione risultante è stata aggiunta a gocce, attraverso una pompa a siringa, una soluzione di ADDP (0,070 g, 0,276 mmol) in THF (1 mL) nel corso di 30 min. Dopo averla agitata per 1,5 h, la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e poi lavata con HCl 1N, $NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, e il materiale grezzo è stato triturato con DMSO, filtrato, risciacquato con acetonitrile ed essiccato sotto vuoto, dando il composto del titolo (0,035 g, 48,6%) sotto forma di un solido beige. LC (Metodo F): 2,732 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{26}BrN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z 653,0528, trovato 653,0530. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 154

6-(4-((2-(4-(4-Clorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

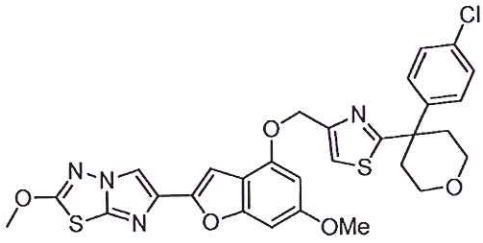


154A. (2-(4-(4-Clorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra. LC (Metodo F): 2,076 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 154. 6-(4-((2-(4-(4-Clorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

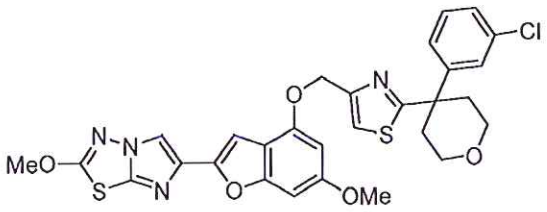


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,728 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{26}ClN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 609,1028, trovato 609,1077. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz,

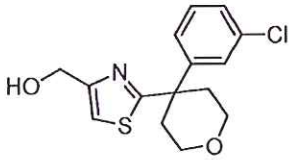
1H), 6,83 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

Esempio 155

6-(4-((2-(4-(3-Clorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

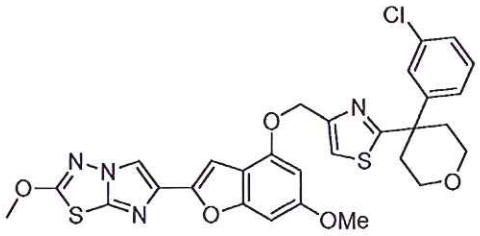


155A. (2-(4-(3-Clorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra. LC (Metodo F): 2,057 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

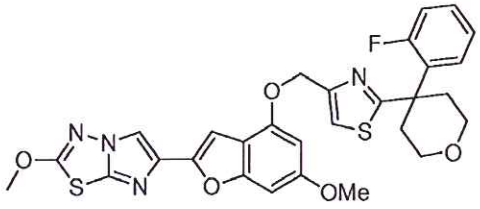
Esempio 155. 6-(4-((2-(4-(3-Clorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,679 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{26}ClN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 609,1033, trovato 609,1042. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 156

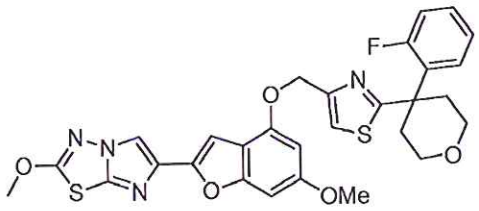
6-(4-((2-(4-(2-Fluorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



156A. (2-(4-(2-Fluorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo

L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra. LC (Metodo F): 1,948 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,73-3,62 (m, 4H), 2,44 (m, 4H).

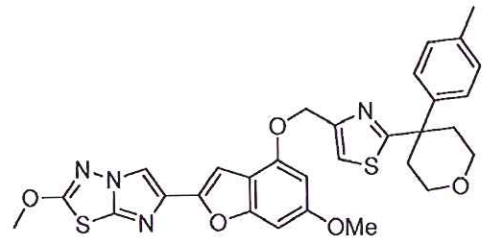
Esempio 156. 6-(4-((2-(4-(2-Fluorofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



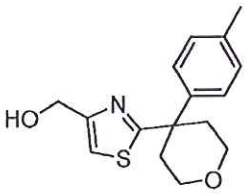
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,633 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 593,1329, trovato 593,1356. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 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).

Esempio 157

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(p-tolil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

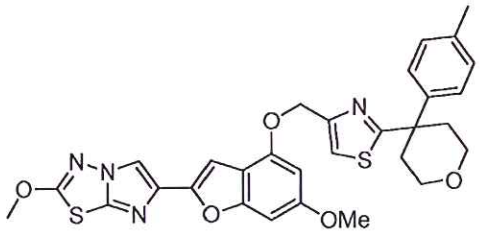


157A. (2-(4-(p-Tolil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra. LC (Metodo F): 2,043 min. ^{1}H RMN (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).

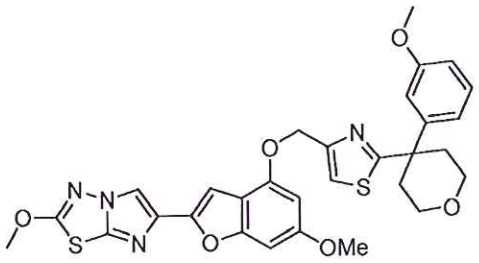
Esempio 157. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(p-tolil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzo-furan-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



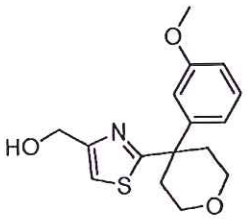
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,662 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{29}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 589,1579, trovato 589,1593. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 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).

Esempio 158

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(3-metossifenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

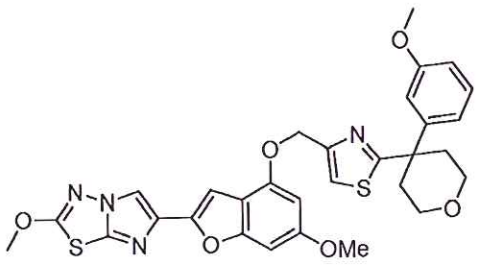


158A. (2-(4-(3-Metossifenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra. LC (Metodo F): 1,953 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

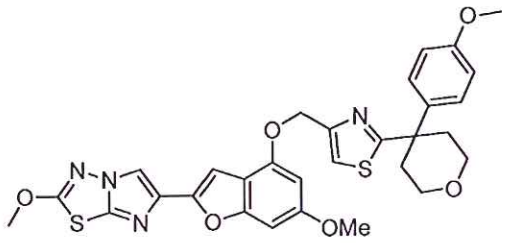
Esempio 158. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(3-metossifenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



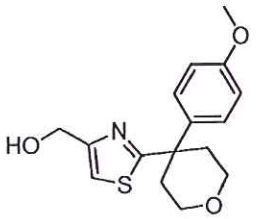
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,675 min. HRMS(ESI): calc. per $C_3H_{29}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 605,1529, trovato 605,1544. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 836 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,32 (m, 2H).

Esempio 159

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(4-metossifenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

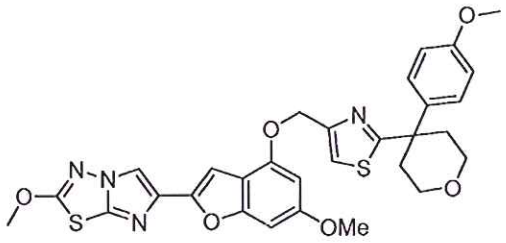


159A. (2-(4-(4-Metossifenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{20}NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 306,12, trovato 306,20.

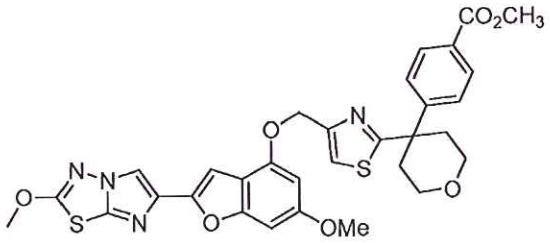
Esempio 159. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-(4-metossifenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



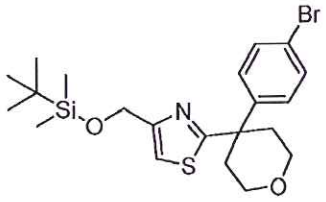
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,440 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{29}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 605,1529, trovato 605,1557. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 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).

Esempio 160

Metil 4-(4-(4-((((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoato

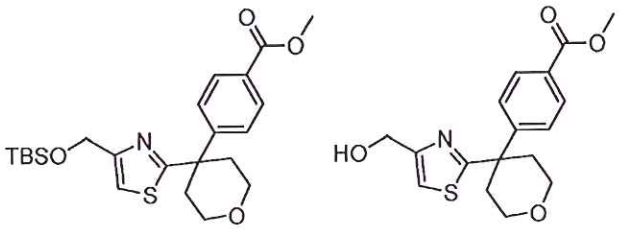


160A. 2-(4-(4-Bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)-4-((((terz.-butildimetilsilil)-ossi)metil)tiazolo



Ad una soluzione agitata di (2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (Esempio 153E, 0,163 g, 0,460 mmol) e imidazolo (0,047 g, 0,690 mmol) in DCM (7,5 mL) a temperatura ambiente è stato aggiunto terz.-butilclorodimetilsilano (0,087 g, 0,575 mmol). Dopo averla agitata per una notte, la miscela di reazione è stata spenta con MeOH e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna con esani-EtOAc come eluente, dando il 2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (0,214 g, 99%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo A): 2,683 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

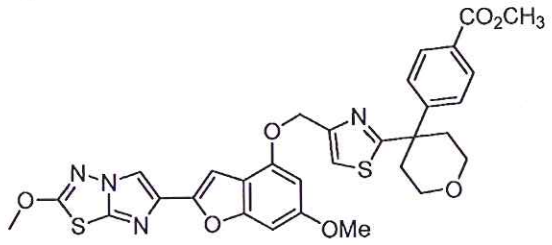
160B. Metil 4-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoato e Metil 4-(4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoato



Ad una miscela di $Pd(OAc)_2$ (0,002 g, 9,14 µmol) e Xantphos (0,0106 g, 0,018 mmol) è stata aggiunta una soluzione di 2-(4-(4-bromofenil)tetraidro-2H-piran-4-il)-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-tiazolo (0,214 g, 0,457 mmol) in Et_3N (2 mL, 14,35 mmol), seguita da MeOH (0,185 mL, 4,57 mmol). La miscela di reazione è stata posta sotto un vuoto spinto e poi messa sotto CO (g) (usando un pallone riempito di CO). Il recipiente è stato chiuso a tenuta e poi riscaldato a 70°C (temperatura del bagno d'olio) per 24 h sotto agitazione. La miscela raffreddata è stata filtrata attraverso CELITE®, e il panello di filtrazione è stato lavato con altro MeOH. Il filtrato è stato fatto evaporare e il residuo è stato purificato via cromatografia flash con esani-EtOAc come eluente, dando il metil 4-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoato (0,052 g, 25,4%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo A): 2,552 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{23}H_{34}NO_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 448,20, trovato 448,20. Un'ulteriore eluizione rendeva il metil 4-(4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoato (0,029 g,

19,04%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 1,769 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{17}H_{21}NO_4S$ $[M+H]^+$ m/z 334,11, trovato 334,20.

Esempio 160. Metil 4-(4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoato

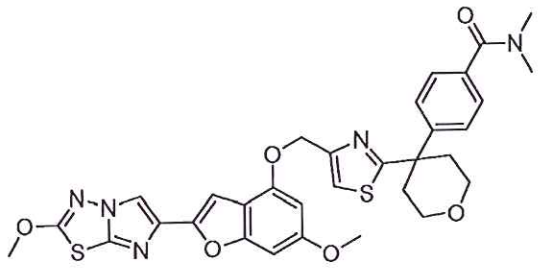


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,588 min.

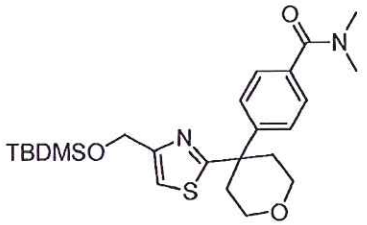
HRMS(ESI): calc. per $C_{31}H_{29}N_4O_7S_2$ $[M+H]^+$ m/z 633,1478, trovato 633,1493. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz,2H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (dt, J = 3,9, 12,1 Hz, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,36 (m, 2H).

Esempio 161

4-(4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide



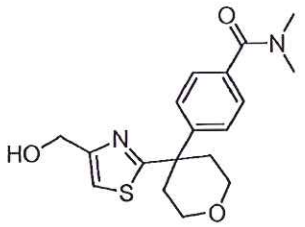
161A. 4-(4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide



Ad una soluzione agitata di metil 4-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoato (Esempio 160B, 0,863 g, 1,928 mmol) in MeOH (10 mL) è stato aggiunto idrossido di sodio 1N (2,121 mL, 2,121 mmol). La miscela di reazione è stata agitata prima a temperatura ambiente per 2 h e poi a 55°C per 1 h. La miscela raffreddata è stata neutralizzata (pH 7) con HCl 1N, e l'agitazione è stata proseguita per 10 min. L'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il residuo è stato lavato con acqua e poi essiccato sotto vuoto, dando l'acido 4-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoico (0,305 g, 0,703 mmol, 36,5%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,418 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{22}H_{32}NO_4SSi$ $[M+H]^+$ m/z 434,18, trovato 434,20.

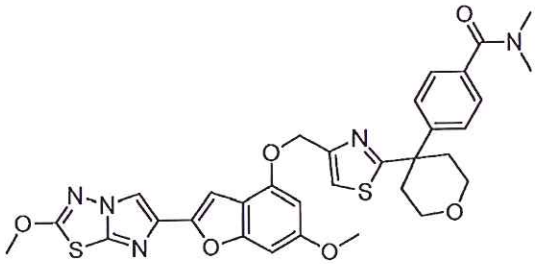
Ad una soluzione agitata di acido 4-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)benzoico (0,100 g, 0,231 mmol) in DMF (3 mL) sono stati aggiunti dimetilammina (0,115 mL, 0,231 mmol), DIEA (0,201 mL, 1,153 mmol) e HATU (0,088 g, 0,231 mmol). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 2 h, la miscela è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando la 4-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide (0,088 g, 83%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,343 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 2H), 2,88 (s largo, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

161B. 4-(4-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide



Ad una soluzione agitata di 4-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide (0,088 g, 0,191 mmol) in THF (1 mL) è stato aggiunto trifluoridrato di trietilammina (0,156 mL, 0,955 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h. La miscela risultante è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando la 4-(4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide (0,044 g, 66,5%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo A): 1,492 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{18}H_{23}N_2O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 347,14, trovato 347,20.

Esempio 161. 4-(4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide

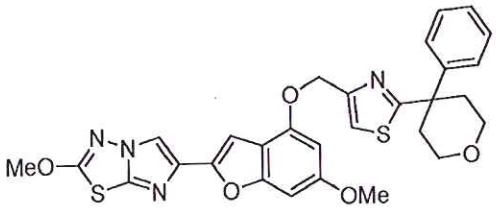


Ad una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,040 g, 0,127 mmol) e 4-(4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-N,N-dimetilbenzammide (0,044 g, 0,127 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,082 mL, 0,318 mmol), seguita a gocce, attraverso una pompa a siringa, da una soluzione di ADDP (0,080 g, 0,318 mmol) in THF (2 mL) nel corso di 30 min. Dopo averla agitata per altri 30 min., la miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La

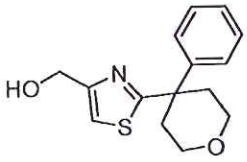
fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash su colonna con MeOH:NH_4OH (9:1) da 0 a 10% in DCM come eluente, dando il prodotto leggermente impuro. Il materiale ottenuto è stato ulteriormente triturato con MeCN, e l'impasto liquido risultante è stato filtrato, lavato con un volume minimo di MeCN ed essiccato sotto pressione ridotta, dando il composto del titolo (0,040 g, 48,8%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,297 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{32}H_{32}N_5O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 646,1794, trovato, 646,1870. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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 (s largo, 3H), 2,87 (s largo, 3H), 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 2H).

Esempio 162

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-feniltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



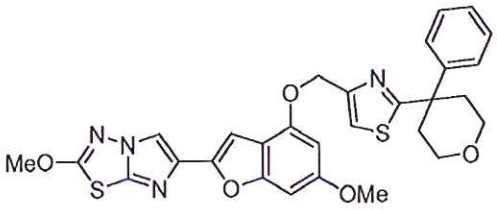
162A. (2-(4-Feniltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra. LC (Metodo F): 1,936 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

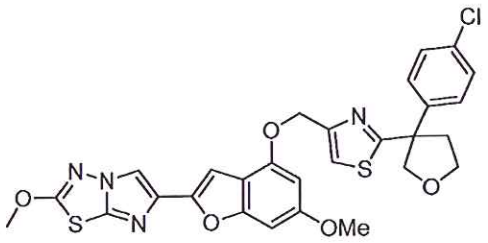
Esempio 162. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-feniltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



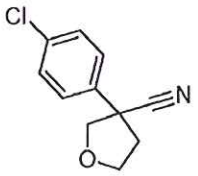
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 153 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,651 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{27}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 575,1423, trovato 575,1442. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 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).

Esempio 163

6-(4-((2-(3-(4-Clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

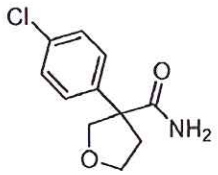


163A. 3-(4-Clorofenil)tetraidrofuran-3-carbonitrile



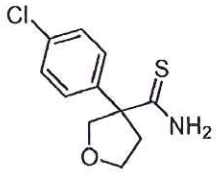
Ad una sospensione agitata e raffreddata a -20°C di NaH (60% in olio, 0,792 g, 19,79 mmol) (nota: già lavato due volte con esani ed essiccato sotto vuoto) in NMP (17 mL) è stata aggiunta a gocce una miscela di 2-(4-clorofenil)acetonitrile (1,00 g, 6,60 mmol) e 1-cloro-2-(clorometossi)etano (0,851 g, 6,60 mmol) in dietil etere (4 mL). La miscela è stata poi lasciata scaldare a temperatura ambiente nel corso di 24 h. La reazione è stata lentamente spenta con acqua mista a ghiaccio, e la miscela risultante è stata estratta con etere (x3). Lo strato organico combinato è stato lavato con acqua e salamoia, essiccato ($MgSO_4$), concentrato e fatto evaporare. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con esani-EtOAc come eluente, dando il 3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-carbonitrile (0,621 g, 45,3%) sotto forma di un olio arancione. LC (Metodo F): 1,970 min. ^{1}H RMN (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)tetraidrofuran-3-carbossammide



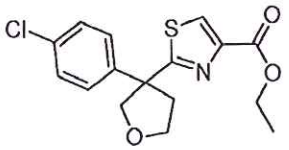
Una soluzione di 3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-carbonitrile (0,615 g, 2,96 mmol) in H_2SO_4 concentrato (4 mL) è stata agitata per una notte a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata poi attentamente spenta con ghiaccio tritato, e la miscela è stata agitata per 1 h. La sospensione risultante è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato in sequenza con acqua e dietil etere prima di essiccarlo sotto pressione ridotta, dando la 3-(4-clorofenil)-tetraidrofuran-3-carbossammide (0,466 g, 69,7%) sotto forma di un solido beige: LC (Metodo F): 1,699 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,30 (s largo, 1H), 7,07 (s largo, 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)tetraidrofuran-3-carbotioammide



Ad una soluzione agitata di 3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-carbossammide (0,450 g, 1,994 mmol) in THF (15 mL) è stato aggiunto 2,4-bis(4-metossifenil)-1,3,2,4-dithiadifosfetano 2,4-disolfuro (0,403 g, 0,997 mmol) in un'unica porzione, e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 2 h. La miscela risultante è stata poi concentrata quasi a secco, e il concentrato è stato ripartito tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con esani-EtOAc come eluente, dando la 3-(4-clorofenil)-tetraidrofuran-3-carbotioammide (0,356 g, 73,9%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 1,864 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 9,71 (s largo, 1H), 9,00 (s largo, 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).

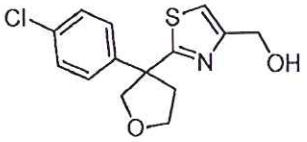
163D. Etil 2-(3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-carbossilato



Ad una miscela di 3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-carbotioammide (0,345 g, 1,427 mmol) in i-PrOH (10 mL) è stato aggiunto etil bromopiruvato (0,215 mL, 1,713 mmol), e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 3 h. La miscela raffreddata è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando l'etil 2-(3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-carbossilato (0,200 g, 41,5%) sotto forma di un olio giallo limpido. LC (Metodo F): 2,248 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm:

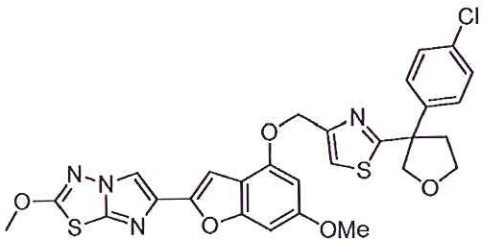
8,45 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 4,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,29 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

163E. (2-(3-(4-Clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 2-(3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-carbossilato (0,200 g, 0,592 mmol) in THF (3 mL) è stato aggiunto $LiBH_4$ (0,026 g, 1,184 mmol) in un'unica porzione, seguito da MeOH (0,048 mL, 1,184 mmol). La miscela risultante è stata agitata prima a 0°C per 5 min. e poi a temperatura ambiente per 4 h. La miscela è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C, spenta attraverso l'aggiunta a gocce di NH_4Cl acquoso saturo, e infine estratta con etil acetato. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando il (2-(3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanolo (0,146 g, 83%) sotto forma di un olio limpido e incolore: LC (Metodo F): 1,990 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 7,39 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 5,28 (s largo, 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).

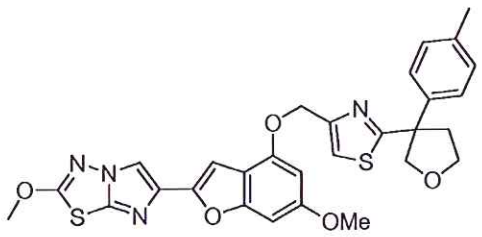
Esempio 163. 6-(4-((2-(3-(4-Clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



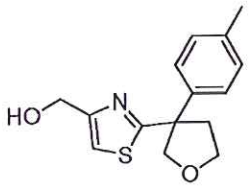
Ad una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,032 g, 0,101 mmol) e (2-(3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanolo (0,030 g, 0,101 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,066 mL, 0,254 mmol), seguita a gocce, attraverso una pompa a siringa, da una soluzione di ADDP (0,064 g, 0,254 mmol) in THF (2 mL) nel corso di 30 min. Dopo averla agitata per altri 30 min., la miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con DCM-EtOAc come eluente, dando il prodotto sotto forma di un solido di colore giallo-beige. Questo materiale è stato ulteriormente triturato con acetonitrile, la miscela è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato risciacquato con dietil etere e poi essiccato sotto vuoto. Ciò forniva il 6-(4-((2-(3-(4-clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo puro (0,041 g, 67,9%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 2,619 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{24}ClN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 595,0877, trovato 595,0888. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 164

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(3-(p-tolil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

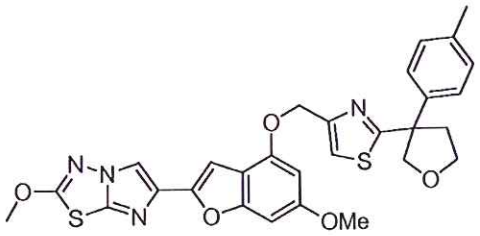


164A. (2-(3-(p-Tolil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 163 di sopra. LC (Metodo F): 1,995 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 164. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(3-(p-tolil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

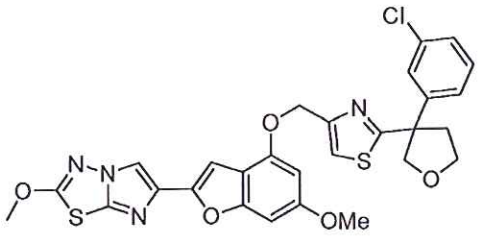


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 163 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,628 min.

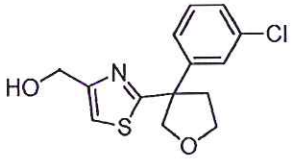
HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{27}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 575,1423, trovato 575,1441. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,20 (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).

Esempio 165

6-(4-((2-(3-(3-Clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

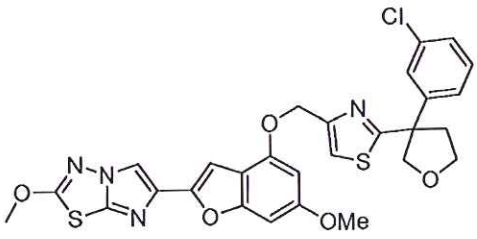


165A. (2-(3-(3-Clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 163 di sopra. LC (Metodo F): 2,004 min. ^{1}H RMN (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).

Esempio 165. 6-(4-((2-(3-(3-Clorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

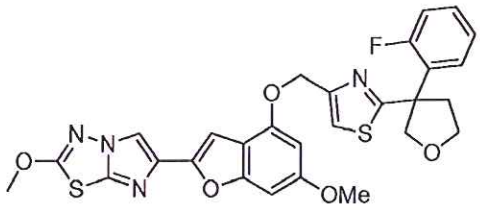


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 163 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,650 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{24}ClN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 595,0877, trovato 595,0896. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,02 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,93 (s,

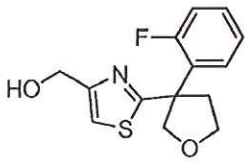
1H), 7,55 - 7,49 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,1, 10,0 Hz, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Esempio 166

6-(4-((2-(3-(2-Fluorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

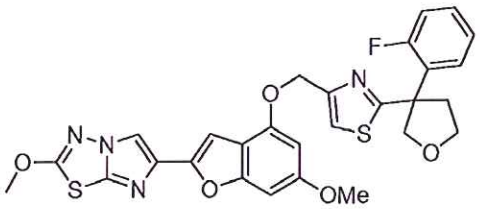


166A. (2-(3-(2-Fluorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 163 di sopra. LC (Metodo F): 1,900 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

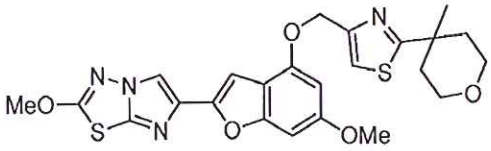
Esempio 166. 6-(4-((2-(3-(2-Fluorofenil)tetraidrofuran-3-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



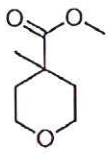
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 163 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,627 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 579,1172, trovato 579,1202. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 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).

Esempio 167

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



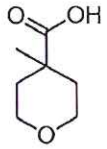
167A. Metil 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossilato



Ad una soluzione agitata di metil tetraidro-2H-piran-4-carbossilato (0,926 mL, 6,94 mmol) in THF anidro (20 mL), a -78°C sotto azoto, è stato aggiunto a gocce LDA (1M in xx, 8,32 mL, 8,32 mmol) nel corso di 30 min. Poi, dopo averla lasciata scaldare a 0°C per 15 min., la miscela è stata poi nuovamente raffreddata a -78°C e addizionata a gocce con iodometano (0,867 mL, 13,87 mmol) nel corso di 5 min. La soluzione è stata agitata prima a -78°C per 30 min. e poi a 0°C per 3 h, dopo di che è stata spenta con NH_4Cl acquoso saturo ed estratta con etil acetato. La fase organica è stata lavata con acqua e salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare, dando un olio incolore. Questo materiale è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando il metil 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossilato (0,666 g, 60,7%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo F):

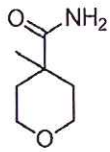
1,549 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 3,67 (dt, J = 4,5, 12,2 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,43 (dd, J = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 1,40 (dd, J = 3,9, 9,8 Hz, 1H), 1,16 (s, 3H).

167B. Acido 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossilico



Ad una soluzione agitata di metil 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossilato (0,600 g, 3,79 mmol) in MeOH (15 mL) è stato aggiunto idrossido di sodio 1N (7,59 mL, 7,59 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 24 h. La miscela è stata poi concentrata per rimuovere il MeOH, e il concentrato acquoso è stato lavato con EtOAc. La fase acquosa è stata acidificata a pH 1 usando HCl concentrato, ed è stata poi estratta con EtOAc. L'estratto organico è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato a secco, dando l'acido 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossilico (0,316 g, 57,8%) sotto forma di un olio limpido e incolore. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

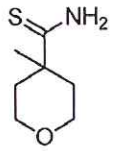
167C. 4-Metiltetraidro-2H-piran-4-carbossammide



Ad una soluzione agitata di acido 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossilico (0,300 g, 2,081 mmol) in DCM (5 mL) è stato aggiunto ossalil cloruro (0,364 mL, 4,16 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata per 1 h prima di concentrarla a secco. Il residuo è stato ripreso in THF (1 mL), e questa soluzione è stata aggiunta, sotto agitazione, ad ammoniaca acquosa concentrata (5 mL) a 0°C. La miscela è stata agitata prima a 0°C per 2 min. e poi a temperatura ambiente per 30 min., dopo di che è stata diluita con acqua ed estratta con EtOAc. Una concentrazione a secco della fase acquosa dava un solido bianco che è stato sospeso in EtOAc (20 mL), e la miscela è stata riscaldata sotto agitazione a 60°C per 20 min. prima di filtrarla a caldo. Il filtrato è stato combinato con l'estratto organico originale e fatto

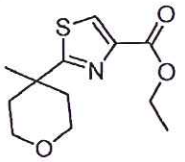
evaporare a secco, dando la 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossammide (0,255 g, 86%) sotto forma di un solido bianco che è stato usato come era nel passaggio successivo. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 7,18 (s largo, 1H), 6,86 (s largo, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,09 (s, 3H).

167D. 4-Metiltetraidro-2H-piran-4-carbotioammide



Ad una soluzione agitata di 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbossammide (0,250 g, 1,746 mmol) in THF (4 mL) è stato aggiunto il reagente di Lawesson (0,353 g, 0,873 mmol), e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 6 h. La miscela raffreddata è stata concentrata quasi a secco e poi ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, e la fase acquosa è stata saturata con NaCl (solido) e retroestratta con EtOAc. L'estratto organico combinato è stato essiccato ($MgSO_4$), filtrato e concentrato a secco. Il residuo è stato purificato attraverso una colonna flash con esani-EtOAc come eluente, dando la 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbotioammide (0,052 g, 18,7%) sotto forma di un solido bianco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 9,61 (s largo, 1H), 8,79 (s largo, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,18 (s, 3H).

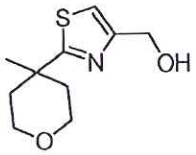
167E. Etil 2-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carbossilato



Ad una miscela di 4-metiltetraidro-2H-piran-4-carbotioammide (0,052 g, 0,327 mmol) in i-PrOH (5 mL) è stato aggiunto etil bromopiruvato (0,049 mL, 0,392 mmol), e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 3 h. La miscela raffreddata è stata ripartita tra EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando l'etil 2-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carbossilato (44 mg,

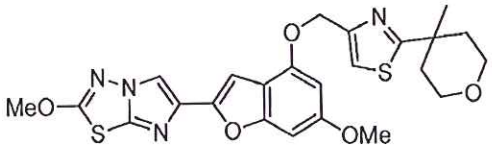
0,172 mmol, 52,8% di resa) sotto forma di un olio limpido e incolore. Il materiale grezzo è stato usato come era, senza ulteriori purificazioni. LC (Metodo F): 2,003 min.

167F. (2-(4-Metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di etil 2-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-carbossilato (0,045 g, 0,176 mmol) in THF (1 mL) è stato aggiunto $LiBH_4$ (0,008 g, 0,352 mmol) in un'unica porzione, seguito da MeOH (0,014 mL, 0,352 mmol). La miscela risultante è stata agitata prima a 0°C per 5 min. e poi a temperatura ambiente per 16 h. La miscela è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C, ed è stata spenta attraverso la lenta aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo. Dopo aver estratto la miscela risultante con etil acetato, la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando il (2-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,028 g, 74,5% di resa) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo F): 1,564 min.

Esempio 167. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

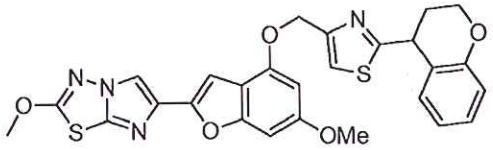


Ad una miscela di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,042 g, 0,131 mmol) e (2-(4-metiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,028 g, 0,131 mmol) in THF anidro (4 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,085 mL, 0,328 mmol), e la sospensione risultante è stata caricata con una soluzione di ADDP (0,083 g, 0,328 mmol) in THF (1 mL), aggiunta a gocce nel corso di 30 min. attraverso una pompa a siringa. Dopo averla agitata per 1,5 h, la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e poi lavata con HCl 1N,

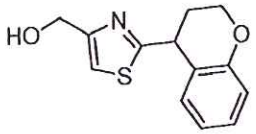
$NaHCO_3$ acquoso saturo, acqua e salamoia. La soluzione organica è stata fatta evaporare, e il residuo grezzo ottenuto è stata dissolto in DMSO e purificato via HPLC preparativa (colonna ZORBAX® SB-C18, 21,2 x 100 mm, eluita con CH_3CN-acqua-TFA 0,1%). Le frazioni contenenti il prodotto sono state concentrate a secco, e il residuo è stato liofilizzato da CH_3CN-acqua, dando il composto del titolo (0,038 g, 0,074 mmol, 56,5%) sotto forma di un solido bianco amorfo. LC (Metodo F): 2,590 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{25}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 513,1266, trovato 513,1305. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 168

6-(4-((2-(Croman-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

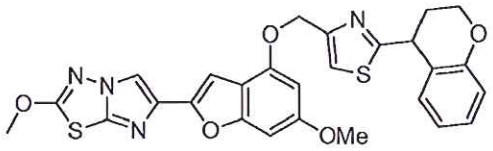


168A. (2-(Croman-4-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 167. LC (Metodo F): 1,894 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 168. 6-(4-((2-(Croman-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

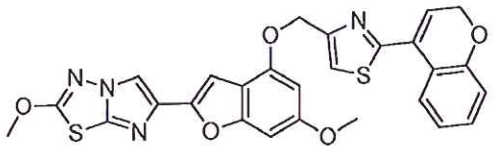


Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 167 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo F): 2,638 min.

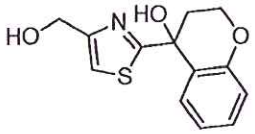
HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{23}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 547,1110, trovato 547,1130. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,98 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,82 (m, 3H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,63 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,13 - 4,08 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,34 (q, J = 5,5 Hz, 2H).

Esempio 169

6-(4-((2-(2H-Cromen-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

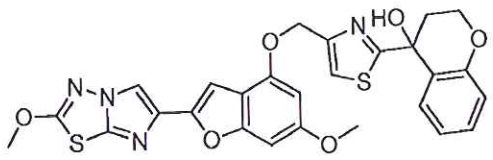


169A. 4-(4-(Idrossimetil)tiazol-2-il)croman-4-olo



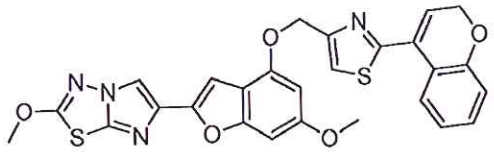
L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 118. LC (Metodo F): 1,519 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,22 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 3H), 4,30 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 2,7, 5,7, 13,7 Hz, 1H).

169B. 4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)croman-4-olo



Il composto del titolo è stato preparato da 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)croman-4-olo secondo il metodo descritto nell'Esempio 118, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,478 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{23}N_4O_6S_2$ $[M+H]^+$ m/z 563,1059, trovato 563,1059. ^{1}H RMN (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).

Esempio 169. 6-(4-((2-(2H-Cromen-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

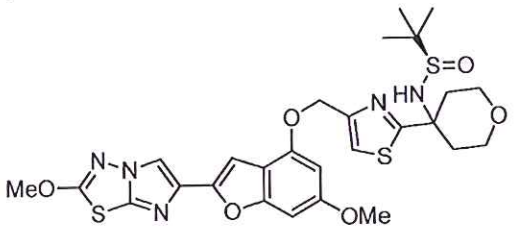


Ad una soluzione raffreddata con ghiaccio di 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)croman-4-olo (0,025 g, 0,044 mmol) in DCM (5 mL) è stato aggiunto DAST (0,018 mL, 0,133 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata prima a 0°C per 5 min. e poi a temperatura ambiente per 20 min. La reazione è stata poi spenta a 0°C con $NaHCO_3$ acquoso saturo, ed è stata diluita con DCM. La fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via HPLC preparativa (Metodo A). Le frazioni contenenti il prodotto sono state fatte evaporare e il residuo è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando il 6-(4-((2-(2H-cromen-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,007 g, 28,9%) sotto forma di un solido bianco amorfo. LC (Metodo F): 2,206 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{21}N_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 545,0953, trovato 545,0956. ^{1}H RMN (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

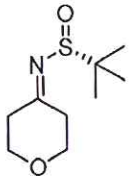
(dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 4,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,85 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Esempio 170

(R)-N-(4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide



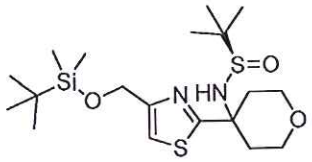
170A. (R)-N-(Diidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-metilpropan-2-solfinammide



Ad una soluzione agitata di diidro-2H-piran-4(3H)-one (2,40 g, 23,97 mmol) in THF (50 mL) a temperatura ambiente sotto azoto è stato aggiunto etossido di titanio(IV) (8,80 mL, 42,0 mmol), seguito da (R)-(+)-2-metilpropan-2-solfinammide (2,58 g, 21,29 mmol). La reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 h prima di spegnerla versandola in una miscela di $NaHCO_3$ acquoso saturo freddo (50 mL) ed EtOAc (50 mL) con rapida agitazione. L'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il residuo è stato risciacquato con EtOAc. Lo strato acquoso del filtrato è stato separato e riestratto con EtOAc. Le materie organiche combinate sono state essiccate (Na_2SO_4) e concentrate, dando un olio giallo chiaro. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-esano) rendeva l'(R)-N-(diidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-metilpropan-2-solfinammide (2,045 g, 47,2%) sotto forma di un olio limpido e incolore che, lasciato

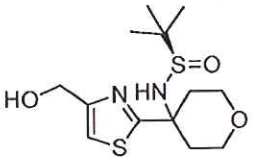
indisturbato sotto vuoto, cristallizzava. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,199 min. HRMS(ESI): calc. per $C_9H_{18}NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 204,106; trovato 204,106.

170B. (R)-N-(4-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide



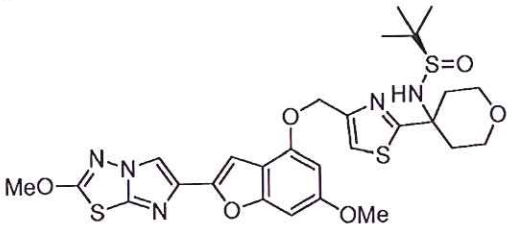
Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 2,58 g, 8,37 mmol) in THF anidro (40 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio 1,45 M (6,93 mL, 10,04 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 30 min., dando una soluzione di colore giallo chiaro-marrone. Questa miscela è stata addizionata con una soluzione di (R)-N-(diidro-2H-piran-4(3H)-iliden)-2-metilpropan-2-solfonammide (2,042 g, 10,04 mmol) in THF anidro (10 mL) nel corso di 5 min., e la miscela è stata mantenuta a -78°C per 2 h. Dopo aver spento la reazione attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo (10 mL), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, la fase acquosa è stata retroestratta con EtOAc, e la fase organica combinata è stata lavata (salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/[NH_4OH 10%-MeOH] 0-5%-DCM) rendeva l'(R)-N-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)-metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (3,05 g, 84%) sotto forma di una gomma pressoché incolore. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,394 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{19}H_{37}N_2O_3S_2Si$ $[M+H]^+$ m/z 433,201; trovato 433,203. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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-(Idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide



Ad una soluzione sotto N_2 di (R)-N-(4-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (3,045 g, 7,04 mmol) in THF anidro (25 mL) è stato aggiunto a gocce trifluoridrato di trietilammina (3,44 mL, 21,11 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 giorni. La miscela è stata poi diluita con DCM, e la soluzione è stata lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando l'(R)-N-(4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (2,074 g, 93%) sotto forma di un olio incolore che, lasciato indisturbato sotto vuoto, cristallizzava. Questo materiale era essenzialmente puro, ed è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,426 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{13}H_{23}N_2O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 319,115; trovato 319,115. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 170. (R)-N-(4-(4-((((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide

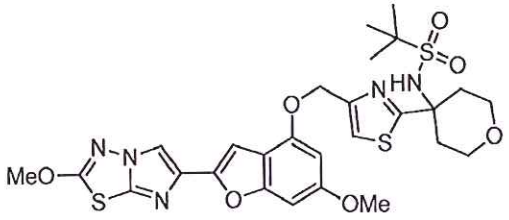


Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,200 g, 0,630 mmol) ed (R)-N-(4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (0,241 g, 0,756 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (8 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina

(0,409 mL, 1,576 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,402 g, 1,576 mmol) in THF anidro (5 mL) nel corso di 30 min. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h ulteriore, ed è stata poi diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma di colore giallo chiaro. Una cromatografia flash (Isco/[NH_4OH 10%-MeOH] 0-5%-DCM) dava un solido che è stato triturato con un volume minimo di MeCN. La sospensione risultante è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato con un po' di MeCN e poi essiccato sotto vuoto, dando l'(R)-N-(4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (0,294 g, 76%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,240 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{32}N_5O_6S_3[M+H]^+$ m/z 618,151; trovato 618,150. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 171

N-(4-(4-(((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfonammide

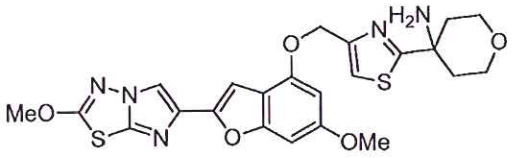


Ad una soluzione sotto N_2 di (R)-N-(4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (0,050 g, 0,081 mmol) in DCM (3 mL) è stato aggiunto acido 3-cloroperossibenzoico al 70% (0,030 g, 0,121 mmol) in un'unica porzione, e la miscela gialla risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 6 h. La miscela di reazione è stata poi diluita con DCM, e questa miscela è stata lavata (NaOH 0,1 N, $NaHCO_3$ acquoso saturo, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta

evaporare, dando un solido di colore verde scuro. Una cromatografia flash (Isco/acetone 0-100%-esano) rendeva l'N-(4-(4-((((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfonammide (0,004 g, 7,80%) sotto forma di un solido di colore bianco avorio. LC (Metodo A): 2,258 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{32}N_5O_7S_3$ $[M+H]^+$ m/z 634,146; trovato 634,147. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 172

4-(4-((((6-Metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-ammina.HCl



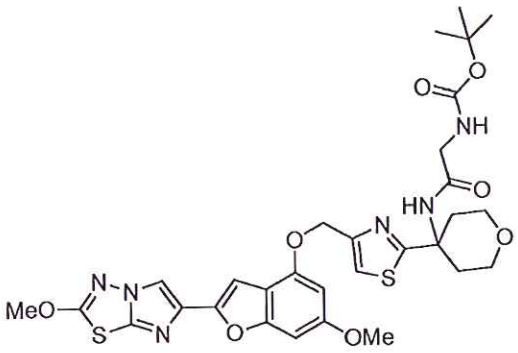
Metodo A: Ad una soluzione di (R)-N-(4-(4-((((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (0,0103 g, 0,017 mmol) in THF (1 mL) è stato aggiunto HCl 6M acquoso (0,050 mL), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. in una fiala chiusa a tenuta. La miscela è stata poi diluita con DCM, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma. Questo materiale è stato purificato via HPLC preparativa (Metodo A), dando un solido che è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando la 4-(4-((((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-ammina.TFA (0,005 g, 48,0%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 1,911 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{24}N_5O_5S_2[M+H]^+$ m/z 514,122; trovato 514,122. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

Metodo B: Ad una sospensione di (R)-N-(4-(4-((((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)-2-metilpropan-2-solfinammide (0,280 g, 0,453 mmol)

in THF (12 mL) è stato aggiunto HCl 6M acquoso (0,755 mL, 4,53 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. in una fiala chiusa a tenuta. La miscela è stata successivamente filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato con una piccola quantità di THF prima di essiccarlo sotto vuoto, dando la 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-ammina.HCl (0,249 g, 100% di resa) sotto forma di un solido bianco. Una piccola porzione di questo solido è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo (è stato aggiunto un volume minimo di MeOH per promuovere la solubilizzazione), e la fase organica è stata separata, essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un solido bianco. Una cromatografia flash (Isco/[NH_4OH 10%-MeOH] 0-10%-DCM) rendeva la 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-ammina sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,038 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{24}N_5O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 514,122; trovato 514,120. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 173

terz.-Butil (2-((4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)-metil)-tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)ammino)-2-ossoetil)carbammato

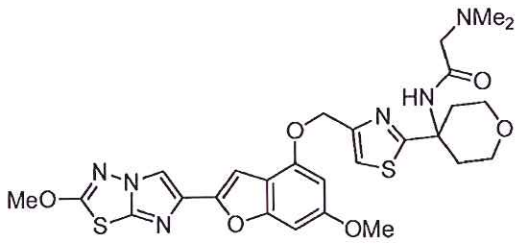


Ad una miscela di 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-ammina (0,035 g, 0,068 mmol) e acido 2-((terz.-butossi-

carbonil)ammino)acetico (0,013 g, 0,076 mmol) in DMF (2 mL) è stata aggiunta DIEA (0,048 mL, 0,275 mmol), seguita da HATU (0,029 g, 0,076 mmol). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 16 h, la soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata diluita con acqua (6 mL), l'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il residuo è stato lavato con acqua. Il residuo bagnato è stato poi ripartito con DCM-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma incolore. Una cromatografia flash (Isco/[NH_4OH 10%-MeOH] 0-10%-DCM) dava il terz.-butil (2-((4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)ammino)-2-ossoetil)carbammato (0,029 g, 62,9%) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua, dando un solido bianco. LC (Metodo A): 2,292 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{30}H_{35}N_6O_8S_2$ $[M+H]^+$ m/z 671,196; trovato 671,195. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 174

2-(Dimetilammino)-N-(4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)acetammide

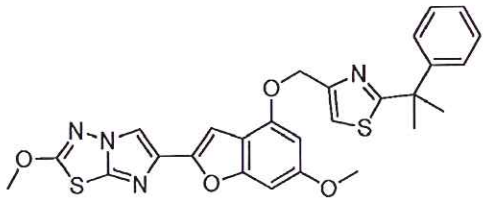


Ad una sospensione di 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-ammina.HCl (Esempio 172, 0,035 g, 0,064 mmol) e acido 2-(dimetilammino)acetico (7,44 mg, 0,070 mmol) in DMF (1,5 mL) è stata aggiunta DIEA (0,056 mL, 0,318 mmol), seguita da HATU (0,027 g, 0,070 mmol). La soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h, dopo di che la miscela è stata diluita con acqua (3 mL), l'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il

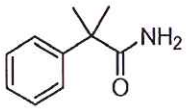
residuo è stato lavato con acqua. Il residuo bagnato è stato poi ripartito con DCM-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma incolore. Una cromatografia flash (Isco/[NH_4OH 10%-MeOH] 0-10%-DCM) dava la 2-(dimetilammino)-N-(4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-il)acetammide (0,026 g, 68,2%) sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,026 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{31}N_6O_6S_2$ $[M+H]^+$m/z 599,175; trovato 599,176. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 175

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



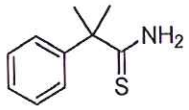
175A. 2-Metil-2-fenilpropanammide



Ad una soluzione agitata di acido 2-metil-2-fenilpropanoico (2,00 g, 12,18 mmol) in DCM (29 mL) è stato aggiunto ossalil cloruro (2,132 mL, 24,36 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata per 1 h a temperatura ambiente prima di farla evaporare a secco. Il residuo risultante è stato poi ripreso in THF (6 mL) e, sotto agitazione, è stato aggiunto ad ammoniaca acquosa concentrata e raffreddata con ghiaccio (29 mL). Dopo 2 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. La miscela risultante è stata diluita con acqua e poi estratta con EtOAc. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco, dando la 2-metil-2-fenilpropanammide (0,763 g, 38,4%) sotto forma di un solido bianco. Questo

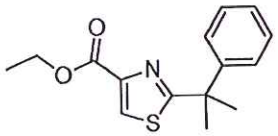
materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo F): 1,563 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 7,35-7,29 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,86 (s largo, 2H), 1,42 (s, 6H).

175B. 2-Metil-2-fenilpropantioammide



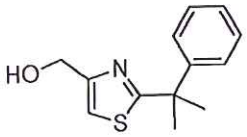
Una soluzione di 2-metil-2-fenilpropanammide (0,756 g, 4,63 mmol) e reagente di Lawesson (0,937 g, 2,316 mmol) in THF (5 mL) è stata riscaldata a riflusso per 2 h. La miscela di reazione raffreddata è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con esani-EtOAc come eluente, dando la 2-metil-2-fenilpropantioammide (0,452 g, 54,4%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 1,784 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 9,54 (s largo, 1H), 8,50 (s largo, 1H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 1,56 (s, 6H).

175C. Etil 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carbossilato



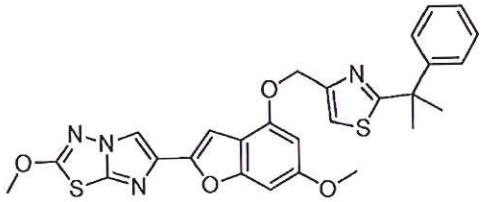
Ad una miscela di 2-metil-2-fenilpropantioammide (0,445 g, 2,482 mmol) in i-PrOH (5 mL) è stato aggiunto etil bromopiruvato (0,375 mL, 2,98 mmol), e la miscela di reazione è stata riscaldata a riflusso per 3 h. La miscela raffreddata è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando l'etil 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carbossilato (524 mg, 77% di resa) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo F): 2,206 min. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

175D. (2-(2-Fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione di etil 2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-carbossilato (0,515 g, 1,870 mmol) in THF (9 mL) è stato aggiunto $LiBH_4$ (0,081 g, 3,74 mmol), seguito da MeOH (0,151 mL, 3,74 mmol). La miscela di reazione è stata successivamente agitata a temperatura ambiente per 16 h e poi spenta attraverso l'aggiunta a gocce di NH_4Cl acquoso saturo. La miscela risultante è stata estratta con etil acetato, dopo di che la fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di EtOAc da 0 a 100% in esani, dando il (2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanolo (0,350 g, 80%) sotto forma di un olio limpido e incolore: LC (Metodo F): 1,528 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 175. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

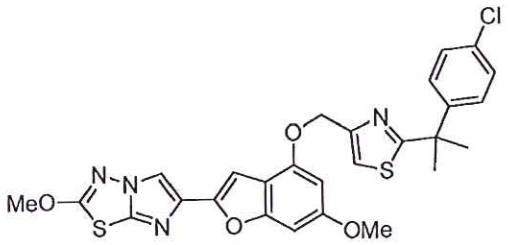


Ad una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,105 g, 0,330 mmol) e (2-(2-fenilpropan-2-il)tiazol-4-il)metanolo (0,077 g, 0,330 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,214 mL, 0,825 mmol), seguita a gocce, attraverso una pompa a siringa nel corso di 30 min., da una soluzione di ADDP (0,208 g, 0,825 mmol) in THF (2 mL). Dopo averla agitata per altri 30 min., la miscela di reazione è stata ripartita tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna con DCM-EtOAc come eluente, dando il composto del titolo (0,097 g, 0,182 mmol, 55,2%) sotto forma di un solido beige.

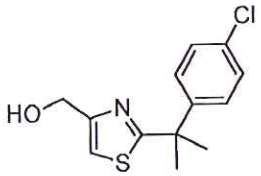
LC (Metodo A): 2,536 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{25}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 533,1317, trovato 533,1336. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 1,80 (s, 6H).

Esempio 176

6-(4-((2-(2-(4-Clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

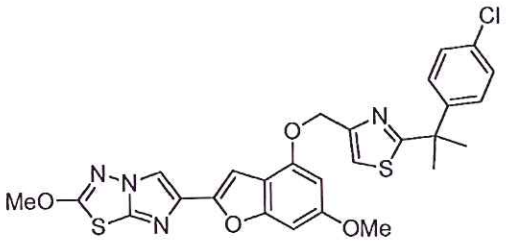


176A. (2-(2-(4-Clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metanolo



L'alcool è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 175 di sopra. LC (Metodo A): 2,032 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

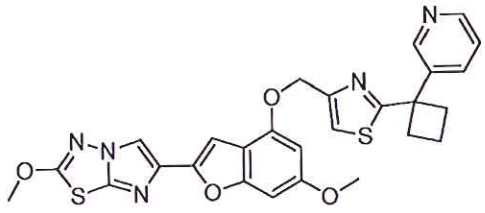
Esempio 176. 6-(4-((2-(2-(4-Clorofenil)propan-2-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-metossi-imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



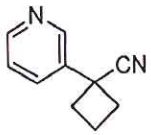
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 175 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,588 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{24}CN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 567,0928, trovato 567,0937. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,37 (s, 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).

Esempio 177

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



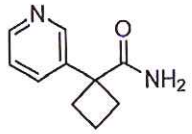
177A. 1-(Piridin-3-il)ciclobutancarbonitrile



Ad una soluzione di 2-(piridin-3-il)acetonitrile (0,903 mL, 8,46 mmol) in THF anidro (10 mL) sono stati aggiunti idrossido di sodio 17M (14,94 mL, 254 mmol) e tetrabutilammonio idrogeno solfato (0,287 g, 0,846 mmol), seguiti a gocce da 1,3-dibromopropano (0,902 mL, 8,89 mmol). Dopo averla riscaldata a riflusso per 4 h, la miscela

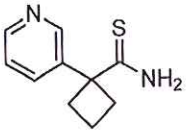
risultante è stata lasciata raffreddare, e la fase acquosa è stata fatta attentamente decantare. La fase organica è stata diluita con EtOAc, lavata con acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato attraverso una colonna flash con un gradiente di MeOH:NH_4OH (9:1) da 0 a 10% in DCM, dando l'1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrile (0,659 g, 49,2%) sotto forma di un olio giallo. LC (Metodo A): 0,746 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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)ciclobutancarbossammide



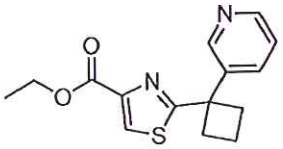
Una miscela di 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbonitrile (0,659 g, 4,17 mmol) e H_2SO_4 concentrato (4 mL) è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela di reazione è stata poi attentamente versata su ghiaccio tritato, e la miscela è stata basificata con $NaHCO_3$ solido fino alla cessazione dell'evoluzione di gas. La miscela è stata poi estratta con EtOAc, e la fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato attraverso una colonna flash con MeOH:NH_4OH (9:1) da 0 a 10% in DCM come eluente, dando la 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbossammide (0,283 g, 34,7% di resa) sotto forma di un solido beige. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{13}N_2O$ $[M+H]^+$ m/z 177,10, trovato 177,20. ^1H RMN (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 (s largo, 1H), 6,96 (s largo, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,40 - 2,33 (m, 2H), 1,88 - 1,72 (m, 2H).

177C. 1-(Piridin-3-il)ciclobutancarbotioammide



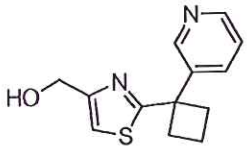
Ad una soluzione agitata di 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbossammide (0,283 g, 1,445 mmol) in THF (5 mL) è stato aggiunto il reagente di Lawesson (0,292 g, 0,723 mmol), e la miscela è stata riscaldata a riflusso per 6 h. La miscela raffreddata è stata poi concentrata quasi a secco, e il concentrato è stato ripartito con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna con MeOH:NH_4OH (9:1) da 0 a 10% in DCM come eluente, dando la 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbotioammide (0,208 g, 74,8%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 0,929 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 9,54 (s largo, 1H), 9,09 (s largo, 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. Etil 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carbossilato



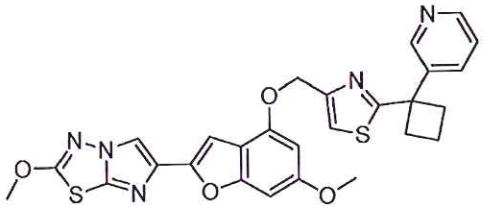
Ad una sospensione a 0°C di 1-(piridin-3-il)ciclobutancarbotioammide (0,200 g, 1,040 mmol) in etanolo (2 mL) è stata aggiunta a gocce una soluzione di etil 3-bromo-2-ossopropanoato (0,124 mL, 0,988 mmol) in etanolo (2 mL). Il bagno di ghiaccio è stato poi rimosso, e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 24 h prima di ripartirla tra EtOAc ed $NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato attraverso una colonna flash con MeOH:NH_4OH (9:1) 0-10% in DCM, dando l'etil 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carbossilato (0,169 g, 53,0% di resa) sotto forma di un olio di colore giallo chiaro. LC (Metodo A): 1,456 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{15}H_{17}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 289,10, trovato 289,20.

177E. (2-(1-(Piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione agitata e a temperatura ambiente di etil 2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-carbossilato (0,169 g, 0,586 mmol) in THF (3 mL) è stato aggiunto $LiBH_4$ (0,027 g, 1,232 mmol), seguito da MeOH (0,050 mL, 1,232). La miscela di reazione è stata agitata per 16 h prima di spegnerla attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo. La miscela risultante è stata estratta con etil acetato, e la fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato attraverso una colonna flash con un gradiente di MeOH:NH_4OH (9:1) 0-10% in DCM come eluente, dando il (2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metanolo (0,053 g, 34,9%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo A): 1,607 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{13}H_{15}N_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 247,09, trovato 247,20.

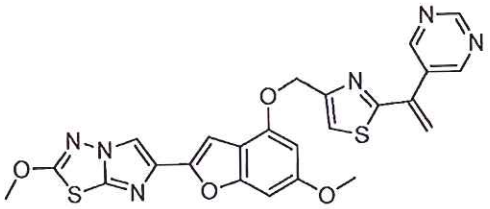
Esempio 177. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1-(piridin-3-il)ciclobutil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



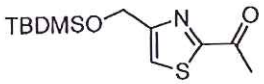
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 175 di sopra, ed è stato isolato sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,324 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{24}N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 546,1270, trovato 546,1251. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,51 (d, J = 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 (s largo, 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).

Esempio 178

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

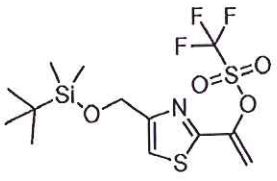


178A. 1-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)etanone



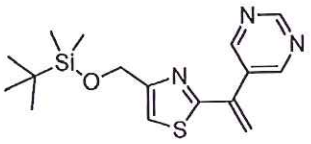
Una soluzione di 2-bromo-4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazolo (Esempio 37B, 2,00 g, 6,49 mmol) in THF anidro (32 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto N_2 e poi addizionata a gocce con n-butillitio (1,45 M in esani, 4,92 mL, 7,14 mmol). La miscela risultante è stata agitata per 35 min., dando una soluzione di colore marrone pallido. A questa miscela è stata lentamente aggiunta una soluzione di N,N-dimetilacetammide (0,608 mL, 6,49 mmol) in THF anidro (8 mL), e la miscela è stata agitata a -78°C per 2 h, dando una soluzione di colore marrone chiaro. La reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di NH_4Cl acquoso saturo, il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata ripartita con EtOAc-acqua. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, dando un olio di colore giallo pallido. Questo olio è stato purificato via cromatografia in colonna con un gradiente di etere da 0 a 10% in esani come eluente, dando l'1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)etanone (1,07 g, 60,8% di resa) sotto forma di un olio giallo. LC (Metodo A): 2,368 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{22}NO_2SSi$ $[M+H]^+$ m/z 272,11, trovato 272,20.

178B. 1-(4-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)vinil trifluorometansolfonato



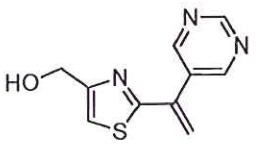
Ad una soluzione agitata di 1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)etanone (1,068 g, 3,93 mmol) e 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-((trifluorometil)solfonil)-metansolfonammide (1,546 g, 4,33 mmol) in THF (27 mL) a -78°C è stato aggiunto a gocce KHMDS (1,1 M in THF, 4,32 mL, 3,93 mmol) nel corso di 20 min. La miscela di reazione è stata poi lasciata scaldare a -20°C, ed è stata agitata alla stessa temperatura per 2 h prima di spegnerla con NH_4Cl acquoso saturo ed estrarla con EtOAc. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash con un gradiente di dietil etere da 0 a 10% in esani, dando l'1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)-metil)tiazol-2-il)vinil trifluorometansolfonato (0,432 g, 27,2% di resa) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo A): 2,484 min. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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-(((terz.-Butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazolo



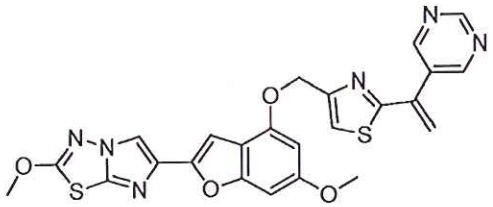
Ad una miscela di 1-(4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)tiazol-2-il)vinil trifluorometansolfonato (0,272 g, 0,506 mmol) e acido pirimidin-5-ilboronico (0,094 g, 0,758 mmol) in toluene (8 mL) ed etanolo (1,5 mL) è stato aggiunto carbonato di sodio 2M (0,303 mL, 0,607 mmol), e la miscela è stata degassata con una corrente di bolle di azoto per 5 min. A questa miscela è stato poi aggiunto $PdCl_2(dppf).CH_2Cl_2$ (0,025 g, 0,030 mmol), il recipiente è stato chiuso a tenuta, e la miscela è stata riscaldata a 90°C per 3 h. La miscela raffreddata è stata ripartita con $NaHCO_3$ acquoso saturo-DCM, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata. Il residuo è stato purificato attraverso una colonna flash con DCM-EtOAc come eluente, dando il 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazolo (0,103 g, 0,309 mmol, 61,1% di resa) sotto forma di un olio giallo. LC (Metodo A): 2,358 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{24}N_3OSSi$ $[M+H]^+$ m/z 334,14, trovato 334,20.

178D. (2-(1-(Pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione agitata e a temperatura ambiente di 4-(((terz.-butildimetilsilil)ossi)metil)-2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazolo (0,103 g, 0,309 mmol) in THF (2 mL) è stato aggiunto trifluoridrato di trietilammina (0,251 mL, 1,544 mmol), e la miscela è stata agitata per 16 h. La miscela risultante è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e fatta evaporare a secco. Il residuo è stato purificato via cromatografia flash in colonna con esani-etil acetato come eluente, dando il (2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanolo (0,017 g, 0,078 mmol, 25,1%) sotto forma di un olio limpido e incolore. LC (Metodo A): 1,242 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_{10}N_3OS$ $[M+H]^+$ m/z 220,05, trovato 220,20.

Esempio 178. 2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

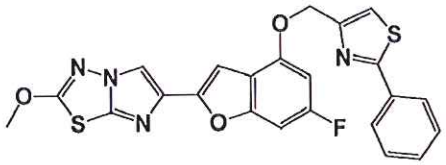


Ad una sospensione di 6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 1H, 0,0246 g, 0,078 mmol) e (2-(1-(pirimidin-5-il)vinil)tiazol-4-il)metanolo (0,017 g, 0,078 mmol) in THF anidro (8 mL) è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,050 mL, 0,194 mmol), seguita da una soluzione di ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) in THF (2 mL) aggiunta a gocce nel corso di 30 min. attraverso una pompa a siringa. Dopo averla agitata per altri 30 min., la miscela di reazione è stata ripartita con EtOAc-$NaHCO_3$ acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato attraverso una colonna flash con DCM-EtOAc come eluente, dando il prodotto impuro. Questo materiale è stato nuovamente cromatografato con esani-EtOAc come eluente, dando il prodotto puro sotto forma di un solido bianco che è stato

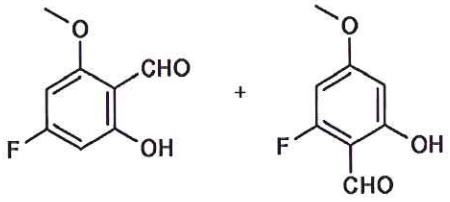
successivamente liofilizzato da acetonitrile-acqua, dando il composto del titolo (0,014 g, 0,024 mmol, 30,6%) sotto forma di un solido bianco amorfo. LC (Metodo A): 2,288 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{19}N_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 519,0904, trovato 519,0902. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 9,21 (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).

Esempio 179

6-(6-Fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



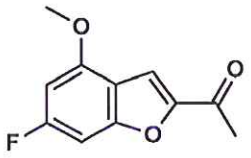
179A. 4-Fluoro-2-idrossi-6-metossibenzaldeide e 2-fluoro-6-idrossi-4-metossibenzaldeide



Una miscela 1:5 di 4-fluoro-2,6-dimetossibenzaldeide e 2-fluoro-4,6-dimetossibenzaldeide (Helvetica Chim. Acta, 81:1596-1607 (1998), 1 g, 5,43 mmol) in 30 mL di diclorometano è stata raffreddata a 0-5°C. Questa miscela è stata addizionata a gocce con tribromoborano (7,33 mL, 7,33 mmol) in 10 mL di diclorometano nel corso di 25 minuti, e la reazione è stata agitata a 0-5°C per appross. 5-10 min. La miscela è stata poi versata su ghiaccio, diluita con diclorometano ed estratta due volte con diclorometano. Gli strati organici combinati sono stati essiccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna su gel di silice ISCO (colonna Gold da 40 g usando un gradiente da esani 90% e diclorometano 10% fino ad esani 80% con diclorometano 10% ed etil acetato 10%). Entrambi gli isomeri sono stati raccolti allo stesso tempo, dando i materiali del titolo (0,720 g, 78%) sotto forma

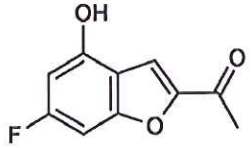
di un solido cristallino bianco. 2-Fluoro-6-idrossi-4-metossibenzaldeide (isomero maggiore, indesiderato) - ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 11,91 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 6,17 - 6,25 (m, 1H), 3,86 (s, 3H). 4-Fluoro-2-idrossi-6-metossibenzaldeide (isomero minore, desirato) - ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 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-metossibenzofuran-2-il)etanone



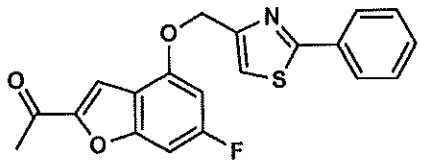
Ad una soluzione di una miscela di 4-fluoro-2-idrossi-6-metossibenzaldeide e 2-fluoro-6-idrossi-4-metossibenzaldeide (4,63 g, 27,2 mmol) in acetonitrile (49,7 mL, 952 mmol) sono stati aggiunti ioduro di potassio (0,903 g, 5,44 mmol), carbonato di cesio (9,75 g, 29,9 mmol) e 1-cloropropan-2-one (2,395 mL, 28,6 mmol). La miscela è stata agitata a t.a. per 2 h, è stata trattata con 0,1 eq. di carbonato di cesio, ed è stata riscaldata a 60°C per 1 h e a 80°C per un'altra ora. Dopo averla lasciata per una notte a t.a., la reazione è stata filtrata su una piccola compressa di silice e risciacquata con etil acetato (appross. 500 mL). Il residuo ottenuto dopo una concentrazione è stato purificato via cromatografia su gel di silice (ISCO, 120 g di silice con toluene 100% usando UV a 315 nm, poi polarità aumentata progressivamente fino ad etil acetato 10%). Le frazioni sono state fatte evaporare, dando una miscela 7:1 di isomero desiderato/isomero indesiderato che è stata ricristallizzata per una notte con etil acetato. Il materiale del titolo è stato ottenuto (0,216 g, 3,8%) sotto forma di cristalli incolori. LC (Metodo B): 1,928 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{11}H_{10}FO_3$ $[M+H]^+$ m/z 209,06, trovato 209,1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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-idrossibenzofuran-2-il)etanone



Ad una soluzione agitata di 1-(4,6-dimetossibenzofuran-2-il)etanone (0. 216 g, 1,038 mmol) in clorobenzene (3,69 mL, 36,3 mmol) è stato aggiunto tricloruro di alluminio (0,277 g, 2,075 mmol). Dopo averla riscaldata per 3 h a 85°C, la miscela è stata spenta con ghiaccio e HCl 1,0 N, ed è stata estratta con etil acetato (4x). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su solfato di magnesio anidro, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (BIOTAGE® 24 g con un gradiente di eluizione di esani ed etil acetato), dando il materiale del titolo (0,191 g, 95%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo B): 1,794 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{10}HgFO_3$ $[M+H]^+$ m/z 195,05, trovato 195,9. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 7,58 (s, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 1H), 6,46 - 6,53 (m, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,60 (s, 3H).

179D. 1-(6-Fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)etanone

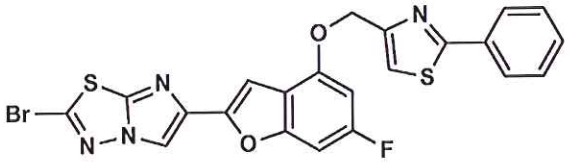


A 1-(6-fluoro-4-idrossibenzofuran-2-il)etanone (0,178 g, 0,917 mmol) è stato aggiunto benzene, e la miscela è stata sonicata per 30 sec. e concentrata sotto vuoto per rimuovere le tracce di acqua nel materiale di partenza. È stata aggiunta trifenilfosfina (373 mg, 1,421 mmol), e la miscela è stata essiccata su un vuoto spinto per 10 min. Sono stati aggiunti (2-feniltiazol-4-il)metanolo (Esempio 3B, 0,175 g, 0,917 mmol) e THF (15 mL), e la miscela è stata sonicata/riscaldata per 5 min. Nel corso di 1 h, è stato aggiunto a gocce diisopropil azodicarbossilato (275 µL, 1,412 mmol) in THF (2 mL), e la soluzione gialla risultante è stata sonicata per 15 min. e agitata per una notte a t.a. La miscela è stata diluita in diclorometano, lavata con $NaHCO_3$ saturo e salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e concentrata. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (colonna ISCO Gold da 24 g usando etil acetato da 5% a 40% in esani (con incrementi di 10%)), dando il materiale del titolo (0,132 g, 32%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo B): 2,613 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{20}H_{15}FNO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 368,07, trovato 368,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

179E. 2-Bromo-1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)etanone

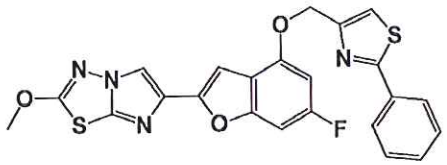
Ad una sospensione di 1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)etanone (0,132 g, 0,359 mmol) in etil acetato (5 mL) è stato aggiunto bromuro di rame(II) (160 mg, 0,719 mmol), e la miscela è stata riscaldata a 80°C per 48 h. Il solido è stato rimosso per filtrazione e risciacquato con EtOAc freddo. Il solido è stato purificato via cromatografia su gel di silice (ISCO da 12 g con diclorometano ed etil acetato (95:5)), fornendo il materiale del titolo (0,055 g, 34%) sotto forma di un solido di colore bianco avorio. LC (Metodo B): 2,424 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{20}H_{14}BrFNO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 445,99, trovato 446,0.

179F. 2-Bromo-6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



In una fiala a pressione per microonde da 2-5 mL è stato aggiunto 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)etanone (0,0 35 g, 0,078 mmol) in propan-2-olo (2 mL), seguito da 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (16,2 mg, 0,09 mmol). La reazione è stata riscaldata a 80°C per una notte e a 150°C per 1 h in un forno a microonde. La miscela di reazione è stata poi versata in una miscela di diclorometano (8 mL) ed $NaHCO_3$ saturo (2 mL), ed è stata estratta due volte con diclorometano. Gli estratti organici sono stati essiccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (colonna ISCO Gold da 12 g con etil acetato da 0 a 2% in diclorometano), dando il materiale del titolo (0,018 g, 43%) sotto forma di un solido giallastro. LC (Metodo B): 2,754 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{22}H_{13}BrFN_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 526,96, trovato 527,0.

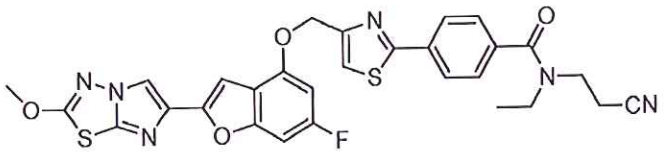
Esempio 179. 6-(6-Fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo



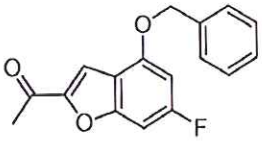
Il 2-bromo-6-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,017 g, 0,032 mmol) è stata dissolto in diclorometano (1,3 mL) (è necessario applicare un po' di calore e di sonicazione). È stato poi aggiunto metanolo (0,3 mL), seguito da metossido di sodio (14,74 µL, 0,064 mmol) in un'unica porzione. Dopo averla agitata a t.a. per 25 min., la reazione è stata spenta con HCl 1,0 N e agitata fino a quando il colore della reazione non è diventato giallo. È stato poi aggiunto $NaHCO_3$ acquoso saturo, e questa miscela è stata estratta con diclorometano (4x). Gli strati organici combinati sono stati essiccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato via cromatografia in colonna di gel di silice (colonna BIOTAGE® da 12 g con etil acetato da 0 a 5% in diclorometano), dando il materiale del titolo (0,010 g, 64%) sotto forma di un solido giallastro. LC (Metodo A): 2,488 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{23}H_{15}FN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 479,0570, trovato 479,0661. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 180

N-(2-Cianoetil)-N-etil-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzammide

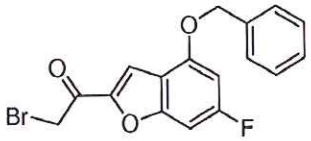


180A. 1-(4-(Benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)etanone



Una soluzione di 1-(6-fluoro-4-idrossibenzofuran-2-il)etanone (Esempio 179C, 1,00 g, 5,15 mmol) in N,N-dimetilformammide (10 mL) è stata trattata con carbonato di potassio anidro (0,747 g, 5,41 mmol), seguito da benzil bromuro (0,735 mL, 6,18 mmol) aggiunto a gocce nel corso di 5 min. Dopo aver sonicato la miscela eterogenea risultante per 1 h, la sospensione risultante è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato con N,N-dimetilformammide. Il filtrato combinato è stato fatto evaporare a secco, e il residuo è stato ripartito tra etil acetato e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di diclorometano in esano), dando 1,33 g (91%) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,334 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{17}H_{14}FO_3$ $[M+H]^+$ m/z 285,0927; trovato 285,0927. ^1H RMN (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).

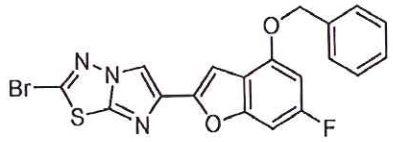
180B. 1-(4-(Benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanone



Ad una beuta munita di barra agitatrice magnetica e spurgata con un'atmosfera di azoto è stato aggiunto THF secco (35 mL), seguito da litio bis(trimetilsilil)ammide (1M in THF, 6,30 mL, 6,30 mmol). La miscela è stata raffreddata a -78°C e addizionata a gocce con clorotrimetilsilano (0,771 mL, 6,04 mmol) nel corso di 2 min. Dopo 5 min., è stata aggiunta a gocce una soluzione di 1-(4-(benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)etanone (1,492 g, 5,25 mmol) in THF anidro (14 mL) nel corso di 10 min., e la miscela risultante è stata agitata a -78°C per 30 min. Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela è stata lasciata scaldare a ca. 10°C nel corso di 20 min. La miscela di reazione è stata poi spenta aggiungendola ad una miscela fredda di etil acetato (300 mL), bicarbonato di sodio acquoso

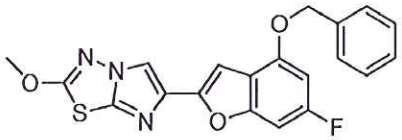
saturo (40 mL) e ghiaccio. La fase organica è stata rapidamente separata, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto vuoto, dando il silil enol etere sotto forma di un olio limpido. Questo olio è stato fatto co-evaporare con toluene (10 mL, 2 mbar) prima di riprenderlo in tetraidrofurano secco (35 mL). La miscela è stata raffreddata a -35°C sotto azoto e trattata con bicarbonato di sodio solido (30 mg), seguito da N-bromosuccinimmide (0,981 g, 5,51 mmol) aggiunta a piccole porzioni nel corso di 10 min. La miscela di reazione è stata lasciata scaldare a 5°C nel corso di 3,5 h prima di spegnerla attraverso l'aggiunta di etil acetato (400 mL) e bicarbonato di sodio acquoso saturo (40 mL). La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare, dando un solido bianco. Una cromatografia su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di diclorometano in esano) dava 1,509 g (79%) del materiale del titolo sotto forma di un solido giallo. LC (Metodo A): 2,282 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{17}H_{13}BrFO_3[M+H]^+$ m/z 363,0032; trovato 363,004. ^{1}H RMN (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-(Benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



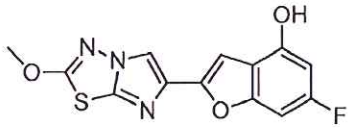
Una miscela di 1-(4-(benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanone (1,07 g, 2,95 mmol) e 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (0,610 g, 3,39 mmol) in isopropanolo (80 mL) è stata riscaldata a 80°C per 18 h in una beuta a pressione chiusa a tenuta. La miscela eterogenea risultante è stata poi riscaldata a 150°C per 30 min. in un reattore a microonde. La miscela di reazione raffreddata è stata ripartita con diclorometano-bicarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando 0,740 g (57%) del materiale del titolo sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,456 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{19}H_{12}BrFN_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 443,9818; trovato 443,9834. ^{1}H RMN (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-(Benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Una sospensione di 6-(4-(benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]-tiadiazolo (0,740 g, 1,666 mmol) in una miscela di diclorometano (30 mL) e metanolo (10 mL) è stata trattata a 22°C con metossido di sodio (25% in peso in MeOH, 1,01 mL, 4,45 mmol) aggiunto in un'unica porzione. Dopo 30 min., la miscela di reazione limpida è stata spenta attraverso l'aggiunta di 5 mL di acido cloridrico 1N, e il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il residuo è stato ripartito tra diclorometano e bicarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano) dava 0,480 g (82%) del composto del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,477 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{20}H_{15}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 396,0818; trovato 396,0862. ^1H RMN (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-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo



Una miscela di 6-(4-(benzilossi)-6-fluorobenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,480 g, 1,21 mmol) e pentametilbenzene (1,26 g, 8,50 mmol) in diclorometano (75 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto azoto e poi trattata con tricloruro di boro (1M in DCM, 3,5 mL, 3,5 mmol) aggiunto a gocce nel corso di 2 min. La miscela risultante è stata agitata a -78°C per 40 min. prima di spegnerla attraverso l'aggiunta di bicarbonato di sodio acquoso saturo (45 mL). Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2 h. La sospensione risultante è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato in successione con acqua e diclorometano prima di essiccarlo sotto vuoto (su pentossido di fosforo), dando 0,363 g (98%) del composto del titolo

sotto forma di un solido marroncino. LC (Metodo A): 2,096 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{13}H_9FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 306,0349; trovato 306,0369. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10,51 (s largo, 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. terz.-Butil4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)benzoato

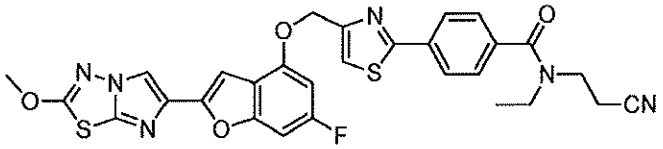
Il composto del titolo è stato preparato secondo la procedura generale descritta nell'Esempio 36. LC (Metodo A): 2,689 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 579,1172; trovato 579,1159. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,99-8,11 (m, 4H), 7,89 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,15 (s, 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. Acido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazol-2-il)benzoico

Ad una soluzione di terz.-butil 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoato (0,345 g, 0,596 mmol) in diclorometano (6 mL) è stato aggiunto acido trifluoroacetico (3 mL), e la miscela giallastra omogenea è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h. Le materie volatili sono state poi fatte evaporare sotto pressione ridotta, e il residuo solido risultante è stata triturato con diclorometano, filtrato ed essiccato sotto vuoto, dando 0,272 g (87%) del composto del titolo sotto forma di un solido beige. LC (Metodo A): 2,428 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{16}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 523,0546; trovato 523,0541. ^1H RMN (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).

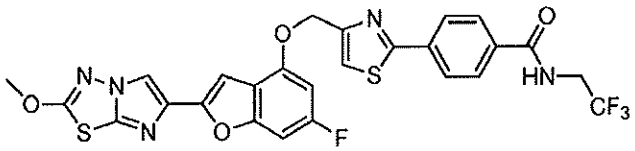
Esempio 180. N-(2-Cianoetil)-N-etil-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo-furan-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzammide



Una soluzione di acido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoico (0,040 g, 0,077 mmol) in N,N-dimetilformammide (2 mL) è stata trattata con diisopropiletilammina (0,067 mL, 0,383 mmol), seguita da 3-(etilammino)propanonitrile (0,0083 g, 0,084 mmol). È stato poi aggiunto HATU (0,032 g, 0,084 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 h. Le materie volatili sono state poi fatte evaporare sotto vuoto, e il residuo è stato ripartito tra cloroformio e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di sodio anidro e fatta evaporare sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in cloroformio) dava 0,034 g (74%) del composto del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,374 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{24}FN_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 603,1285; trovato 603,1286. ^{1}H RMN (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 (s largo, 2H), 3,46 (s largo, 2H), 2,87 (s largo, 2H), 1,21 (s largo, 3H).

Esempio 181

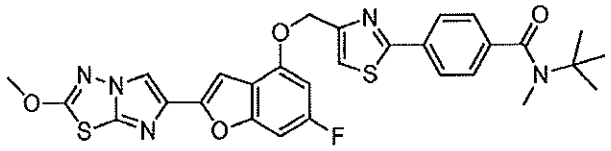
4-(4-(((6-Fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzammide



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 180 di sopra. LC (Metodo A): 2,369 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{18}F_4N_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 604,0736; trovato 604,0725. ^{1}H RMN (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).

Esempio 182

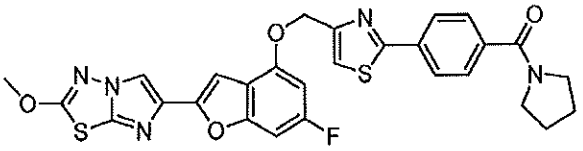
N-(terz.-Butil)-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N-metilbenzammide



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 180 di sopra. LC (Metodo A): 2,391 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{27}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 592,1489; trovato 592,1500. ^{1}H RMN (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).

Esempio 183

(4-(4-(((6-Fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)fenil)(pirrolidin-1-il)metanone



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 180 di sopra. LC (Metodo A): 2,307 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{23}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 576,1176; trovato 576,1159. ^1H RMN (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).

Esempio 184

N-(Cianometil)-4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N-metilbenzammide

Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 180 di sopra. LC (Metodo A): 2,274 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{27}H_{20}FN_6O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 575,0972; trovato 575,0963. ^1H RMN (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 (s largo, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

Esempio 185

4-(4-(((6-Fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide

Il composto del titolo è stato preparato da 6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 180E) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide (Esempio 36B) secondo il metodo generale descritto nell'Esempio 36. LC (Metodo A): 2,327 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{20}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z

550,1019; trovato: 550,0999. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,02 (m, 2H), 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 (s largo, 3H), 3,02 (s largo, 3H).

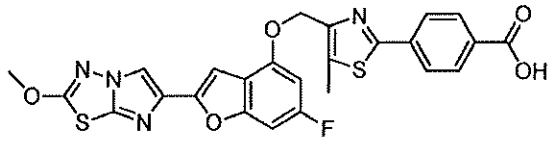
Esempio 186

4-(4-(((6-Fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzammide

186A. terz.-Butil4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato

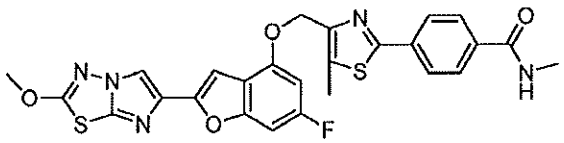
Il composto del titolo è stato preparato da 6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 180E) e terz.-butil 4-(4-(idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)benzoato (Esempio 45D) secondo il metodo generale descritto nell'Esempio 180F. LC (Metodo A): 2,788 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{29}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 593,1329; trovato 593,1318. ^{1}H RMN (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).

186B. Acido 4-(4-(((6-fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)benzoico



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo generale di deprotezione descritto nell'Esempio 180G. LC (Metodo A): 2,436 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{18}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 537,0703; trovato 537,0696. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 13,14 (s largo, 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).

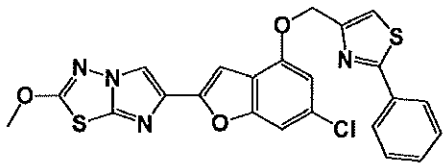
Esempio 186. 4-(4-(((6-Fluoro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)-N-metilbenzammide



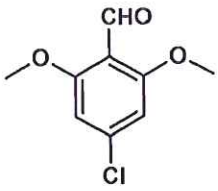
Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo generale di accoppiamento ammidico descritto nell'Esempio 180. LC (Metodo A): 2,389 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{20}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 549,0941; trovato 550,1029. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (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 (s largo, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,05 (d, J = 5,09 Hz, 3H), 2,59 (s, 3H).

Esempio 187

6-(6-Cloro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

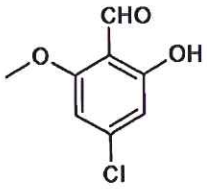


187A. 4-Cloro-2,6-dimetossibenzaldeide



Una soluzione a -78°C di 1-cloro-3,5-dimetossibenzene (5 g, 29,0 mmol) e TMEDA (4,37 mL, 29,0 mmol) in dietil etere (100 mL, 962 mmol) sotto un'atmosfera di N_2 è stata caricata a gocce con BuLi (19,91 mL, 31,9 mmol) durante un periodo di 30 minuti usando una pompa a siringa. Dopo un'agitazione di 4 ore a -78°C, è stata aggiunta DMF, e la miscela di reazione è stata mantenuta in agitazione per 1,5 ore prima di addizionarla con HCl 1N (~30 mL) (il tutto a -78°C). La miscela di reazione è stata scaldata a temperatura ambiente ed estratta con etil acetato. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via ISCO usando esani/EtOAc come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate a secco, dando il materiale del titolo (1,97 g, 9,82 mmol, 33,9% di resa) sotto forma di un solido di colore giallo chiaro. LC (Metodo B): 1,924 min. LCMS (APCI) calc. per $CgH_{10}ClO_3$ $[M+H]^+$ m/z 201,03, trovato 201,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 10,28 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,86 (s, 6H).

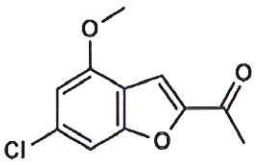
187B. 4-Cloro-2-idrossi-6-metossibenzaldeide



Ad una soluzione agitata a -78°C di 4-cloro-2,6-dimetossibenzaldeide (1,95 g, 9,72 mmol) in DCM (20 mL, 311 mmol) è stata lentamente aggiunto tribromuro di boro (9,72 mL, 9,72 mmol). Dopo averla agitata a -78°C per 10 minuti, la miscela di reazione è stata scaldata a t.a. e agitata per 1 ora con concomitante monitoraggio del progresso della reazione via LCMS. Una volta consumato tutto l's.m., la reazione è stata spenta con acqua ed estratta con DCM. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco, dando il materiale del

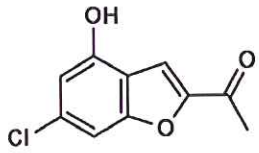
titolo (1,79 g, 9,59 mmol, 99% di resa) sotto forma di un solido porpora. LC (Metodo B): 2,199 min. LCMS (APCI) calc. per $C_8H_8ClO_3[M+H]^+$ m/z 187,02, trovato 187,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 11,89 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 6,75 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 3,91 (s, 1H).

187C. 1-(6-Cloro-4-metossibenzofuran-2-il)etanone



Una soluzione agitata di 4-cloro-2-idrossi-6-metossibenzaldeide (1,79 g, 9,59 mmol) in N,N-dimetilformammide (15 mL, 9,59 mmol) è stata caricata con carbonato di cesio (3,75 g, 11,51 mmol) e 1-cloropropan-2-one (0,975 mL, 11,51 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata a 65°C per 7 ore in un recipiente a tenuta, è stata filtrata su una carta-filtro Whatman per rimuovere i materiali insolubili risciacquando con DCM, ed è stata poi lavata con $NaHCO_3$ sat. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via ISCO usando esani/EtOAc come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate, dando il materiale del titolo (1,43 g, 6,37 mmol, 66% di resa) sotto forma di un solido di colore giallo chiaro. LC (Metodo A): 1,952 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{11}H_{10}ClO_3$ $[M+H]^+$ m/z 225,03, trovato 225,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

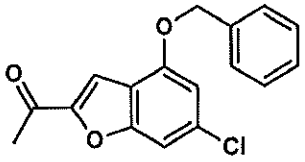
187D. 1-(6-Cloro-4-idrossibenzofuran-2-il)etanone



Ad una soluzione agitata di 1-(6-cloro-4-metossibenzofuran-2-il)etanone (1,43 g, 6,37 mmol) in clorobenzene (15 mL, 148 mmol) è stato aggiunto a porzioni cloruro di alluminio (3,40 g, 25,5 mmol) durante un periodo di 10 minuti. Il recipiente di reazione è stato poi chiuso a tenuta, riscaldato a 100°C per 40 minuti, poi raffreddato a t.a. e

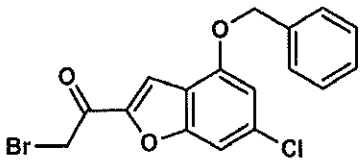
versata su ghiaccio tritato (risciacquando la barra agitatrice con EtOAc). Questa miscela è stata agitata per 30 minuti prima di estrarla con etil acetato. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via ISCO usando esani/EtOAc come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate, dando il materiale del titolo (1,18 g, 5,60 mmol, 88% di resa) sotto forma di un solido di colore marrone chiaro. LC (Metodo A): 1,783 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{10}H_8ClO_3$ $[M+H]^+$ m/z 211,02, trovato 211,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 11,01 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

187E. 1-(4-(Benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanone



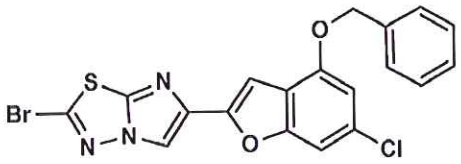
Una soluzione agitata a t.a. di 1-(6-cloro-4-idrossibenzofuran-2-il)etanone (1,18 g, 5,60 mmol) in DMF secca (10 mL, 129 mmol) è stata caricata con K_2CO_3 (0,774 g, 5,60 mmol) e DMF. La miscela di reazione è stata agitata per 1,5 ore e poi ripartita tra etil acetato e acqua. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via ISCO usando esani/EtOAc come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate, dando il materiale del titolo (1,57 g, 5,22 mmol, 93% di resa) sotto forma di un olio ambrato. LC (Metodo B): 2,420 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{17}H_{14}ClO_3[M+H]^+$ m/z 301,06, trovato 301,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

187F. 1-(4-(Benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanone



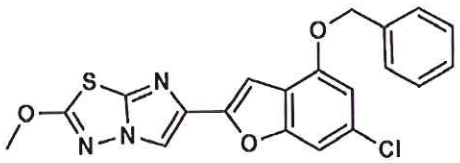
Sotto un'atmosfera di azoto, una beuta con fondo arrotondato da 200 ml asciugata alla fiamma e munita di barra agitatrice è stata caricata con THF anidro (12 mL), seguito da litio bis(trimetilsilil)ammide (6,22 mL, 6,22 mmol). La miscela è stata raffreddata a -78°C e trattata con una soluzione di 1-(4-(benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)etanone (1,56 g, 5,19 mmol) in THF (6 ml + 2 ml di lavaggio) aggiunta a gocce nel corso di 10 minuti attraverso una pompa a siringa. Dopo averla agitata a -78°C per 45 minuti, la miscela risultante è stata caricata con trimetilclorosilano (0,769 mL, 6,02 mmol), aggiunto a gocce nel corso di 5 minuti attraverso una pompa a siringa, ed è stata poi agitata per altri 20 minuti. Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela è stata lasciata scaldare a +10°C per 30 minuti. La miscela di reazione è stata spenta con una miscela di etil acetato freddo (80 mL), $NaHCO_3$ sat. (12 mL) e ghiaccio. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$), agitando per ~5 minuti in modo da rimuovere tutte le tracce di acqua), filtrata e concentrata a secco, dando il silil enol etere sotto forma di un olio giallo che è stato fatto co-evaporare con toluene (4 mL). Il silil enol etere è stato dissolto in THF anidro (20 mL), raffreddato a -30°C (adoperando un bagno di raffreddamento costituito da $CaCl_2$:acqua 1:1 con uso di ghiaccio secco, il bagno si stabilizza tra circa -30 e -45°C) e trattato con $NaHCO_3$ (~50 mg), seguito da N-bromosuccinimmide (0,923 g, 5,19 mmol) aggiunta a piccole porzioni nel corso di 15 minuti. Dopo averla lasciata scaldare a 0°C nel corso di 2 ore (monitoraggio via LCMS), la miscela di reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di etil acetato (100 mL) e $NaHCO_3$ sat. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare, dando un solido arancione che è stato purificato via ISCO usando esani/EtOAc come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate, dando il materiale del titolo 1,48 g, 3,51 mmol, 67,6% di resa) sotto forma di un solido giallo. LC (Metodo B): 2,528 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{17}H_{13}BrClO_3$ $[M+H]^+$ m/z 378,97, trovato 379,0.

187G. 6-(4-(Benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



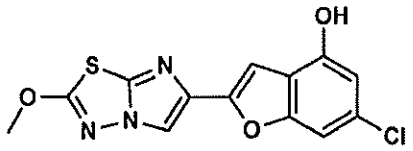
Un recipiente a tenuta è stato caricato con 1-(4-(benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoetanone (1,48 g, 3,51 mmol), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (0,632 g, 3,51 mmol) e IPA (25 mL, 324 mmol). La miscela di reazione è stata riscaldata in un bagno d'olio a 80°C per 6 ore, ed è stata poi riscaldata nel microonde a 150°C per 1 ora. La miscela di reazione è stata lasciata indisturbata per 1 ora, e il materiale insolubile è stato rimosso per filtrazione e risciacquato con MeOH, dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido marrone (1,19 g, 2,58 mmol, 73,6% di resa). LC (Metodo A): 2,549 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{19}H_{12}BrClN_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 459,95, trovato 460,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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-(Benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



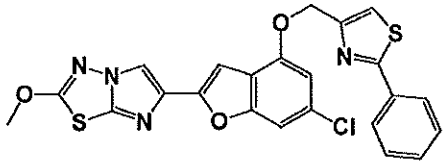
Ad una soluzione agitata di 6-(4-(benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (1,18 g, 2,56 mmol) in DCM (40 mL, 622 mmol) e metanolo (10 mL, 247 mmol) è stato aggiunto metossido di sodio (1,164 mL, 5,12 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a t.a. per 1 h e 15 min. con concomitante monitoraggio via TLC (esani:EtOAc 7:3). La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1N ed estratta con DCM. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo è stato triturato con MeOH (sonicazione), e il materiale solido è stato rimosso per filtrazione, risciacquato con MeOH ed essiccato per aspirazione, dando il composto desiderato sotto forma di un solido marrone (859 mg, 2,086 mmol, 81% di resa). LC (Metodo A): 2,478 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{20}H_{15}ClN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 412,05, trovato 412,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo



Una soluzione agitata di 6-(4-(benzilossi)-6-clorobenzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,85 g, 2,064 mmol) e pentametilbenzene (2,142 g, 14,45 mmol) in DCM sotto un'atmosfera di N_2 è stata raffreddata a -78°C e poi addizionata a gocce con tricloruro di boro (5,16 mL, 5,16 mmol) nel corso di ~4 minuti. La reazione veniva monitorata via TLC usando esani-EtOAc 1:1 come eluente. Dopo aver agitato la miscela di reazione a -78°C per 30 minuti, è stata aggiunta una miscela di acqua (40 mL) ed $NaHCO_3$ saturo (5 mL) (a -78°C), e la miscela è stata agitata fino a raggiungere temperatura ambiente (rimuovendola dal bagno di raffreddamento). Il precipitato solido è stato rimosso per filtrazione e risciacquato con dietil etere prima di lasciarlo essiccare per una notte, dando il materiale del titolo (441 mg, 1,371 mmol, 66,4% di resa) sotto forma di un solido beige. Il filtrato è stato estratto con DCM. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata ($MgSO_4$) e concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via ISCO usando DCM/EtOAc come eluente. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate, dando il materiale del titolo (25 mg, 0,078 mmol, 3,77% di resa) sotto forma di un solido beige. LC (Metodo A): 2,167 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{13}H_9ClN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 322,00, trovato 322,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 10,50 (s largo, 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).

Esempio 187. 6-(6-Cloro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Ad una beuta con fondo arrotondato da 100 mL asciugata alla fiamma che conteneva 6-cloro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (0,025 g, 0,078 mmol) e (2-feniltiazol-4-il)metanolo (Esempio 3B, 37,2 mg, 0,194 mmol) in THF anidro (4 mL) è stata aggiunta tributilfosfina (0,050 mL, 0,194 mmol). La

soluzione risultante è stata caricata con una soluzione di ADDP (0,049 g, 0,194 mmol) in THF (1 mL) aggiunta a gocce nel corso di 30 minuti attraverso una pompa a siringa. Dopo averla agitata per 1,5 ore, la miscela di reazione è stata diluita con EtOAc e poi lavata con HCl 1N, $NaHCO_3$ sat., acqua e salamoia. La fase organica è stata essiccata ($MgSO_4$) e poi concentrata a secco. Il residuo è stato purificato via ISCO usando dietil etere da 0 a 10% in DCM. Le frazioni contenenti il prodotto desiderato sono state concentrate, dando il materiale del titolo sotto forma di un solido beige (0,020 g, 0,040 mmol, 52,0% di resa). LC (Metodo A): 2,534 min. LCMS (APCI) calc. per $C_{23}H_{16}ClN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 495,03, trovato 495,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 188

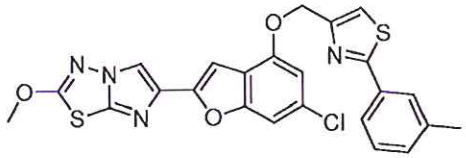
6-(6-Cloro-4-((2-(4-clorofenil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

Una sospensione di 6-cloro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 187I, 0,030 g, 0,093 mmol) e 2-(bromometil)-4-(4-clorofenil)tiazolo (0,0404 g, 0,140 mmol) in N,N-dimetilformammide (3 mL) è stata mantenuta sotto vuoto (10 mbar) per 5 min. La beuta è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto, ed è stata addizionata con carbonato di potassio anidro appena polverizzato (0,105 g, 0,756 mmol) in un'unica porzione. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela eterogenea è stata spenta con acido cloridrico 1N (1 mL) e poi addizionata con acqua e MeOH. Il materiale solido è stato rimosso per filtrazione, e il panello di filtrazione è stato risciacquato con acqua, metanolo e acetonitrile, dando un solido beige. Dopo averlo dissolto in DCM con una piccola quantità di metanolo, il materiale solido è stato adsorbito su una pre-colonna di gel di silice e purificato via cromatografia flash (EtOAc 0-100%-diclorometano). Il prodotto ottenuto è stata liofilizzato da

acetonitrile-acqua, dando il composto del titolo sotto forma di un solido beige amorfo (0,031 g, 0,059 mmol, 62,8%). LC (Metodo F): 2,714 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{15}ClN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 528,9963, trovato 528,9954. ^1H RMN (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).

Esempio 189

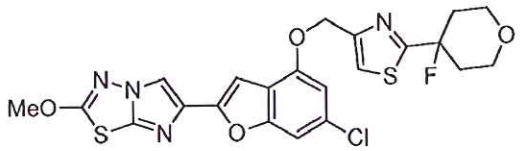
6-(6-Cloro-4-((2-(m-tolil)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 188 di sopra, dando un solido. LC (Metodo F): 2,687 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{18}ClN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 509,0509, trovato 509,0512. ^1H RMN (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).

Esempio 190

(6-(6-Cloro-4-((2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



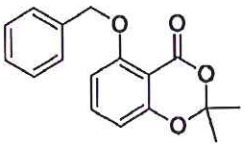
Ad una soluzione di 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (Esempio 119C, 0,016 g, 0,057 mmol) in DMF (1,5 mL) è stato aggiunto 6-cloro-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (Esempio 187I, 0,017 g, 0,052 mmol), seguito da carbonato di potassio appena polverizzato (0,022 g, 0,156 mmol). Dopo averla agitata in una fiala chiusa a tenuta a temperatura ambiente per 2 h, la miscela è stata diluita con acqua, la miscela risultante è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato prima con NH_4Cl acquoso saturo e poi con

acqua. Il residuo bagnato è stata ripreso in DCM, e la soluzione è stata lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-30%-DCM) rendeva il 6-(6-cloro-4-((2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,012 g, 44,4%) sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,483 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{22}H_{19}ClFN_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 521,052; trovato 521,053. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8,4 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,36 (s largo, 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).

Esempio 191

2-Metossi-6-(4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

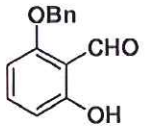
191A. 5-(Benzilossi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]diossin-4-one



Una soluzione di 5-idrossi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]diossin-4-one (6,00 g, 30,9 mmol) (Hadfield, A. et al., Synthetic Communications, 24(7):1025-1028 (1994)) in N,N-dimetilformammide (35 mL) è stata trattata con carbonato di potassio anidro in polvere (5,15 g, 37,26 mmol) aggiunto in un'unica porzione. La miscela risultante è stata agitata sotto vuoto per 10 min. e poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. La beuta di reazione è stata posta in un bagnomaria (22°C) e trattata con benzil bromuro (5,55 g, 32,16 mmol), aggiunto a gocce nel corso di 15 min. La miscela risultante è stata poi agitata a 22°C per 18 h. Il solido formato è stato filtrato e lavato con N,N-dimetilformammide. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto vuoto, e l'olio residuo è stato diluito con etil acetato (300 mL) e lavato con acido cloridrico 0,1 N freddo, bicarbonato di sodio saturo e salamoia. Dopo un'essiccazione su solfato

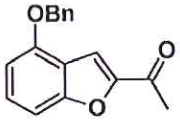
di magnesio anidro, l'evaporazione del solvente dava uno sciroppo denso. Una cromatografia su gel di silice (4 x 13 cm, eluizione con toluene-etil acetato 0 - 5%) dava 8,78 g (100% di resa) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 1,982 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 600 MHz) 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, 3H), 7,52 (d largo, J = 7,4 Hz 2H).

191B. 2-(Benzilossi)-6-idrossibenzaldeide



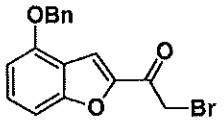
Una soluzione di 5-(benzilossi)-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]diossin-4-one (4,00 g, 14,07 mmol) in diclorometano (80 mL) è stata raffreddata a -78°C e trattata con una soluzione di diisobutilalluminio idruro (6,00 g, 42,2 mmol) in toluene (40 mL) aggiunta a gocce nel corso di 20 min. La miscela risultante è stata poi agitata a -78°C per 3 h. La miscela di reazione è stata spenta attraverso l'attenta aggiunta di metanolo (5 mL) aggiunto a gocce nel corso di 15 min., seguito da acido cloridrico 4N (20 mL) aggiunto a gocce nel corso di 15 min. Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, sono stati aggiunti altri 80 mL di acido cloridrico 4N nel corso di 10 min., e la miscela è stata energicamente agitata a 22°C per 4 h. La miscela di reazione è stata diluita con etil acetato (200 mL), lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare sotto vuoto. L'olio risultante è stato cromatografato su gel di silice (4 x 10 cm, eluizione con toluene), dando 2,25 g (70% di resa) del materiale del titolo sotto forma di un solido di colore giallo pallido. LC (Metodo A): 2,219 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{14}H_{13}O_3$ $[M+H]^+$ m/z 229,0859, trovato 229,0859. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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, 6H), 10,39 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

191C. 1-(4-(Benzilossi)benzofuran-2-il)etanone



Una soluzione di 2-(benzilossi)-6-idrossibenzaldeide (11,10 g, 48,63 mmol) in N,N-dimetilformammide (120 mL) è stata trattata con carbonato di cesio anidro in polvere (15,8 g, 48,63 mmol) aggiunto in un'unica porzione. La miscela risultante è stata agitata sotto vuoto per 10 min. e poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. La beuta di reazione è stata posta in un bagnomaria (22°C) e trattata con cloroacetone (4,65 mL, 58,4 mmol), aggiunto a gocce nel corso di 10 min. La miscela risultante è stata poi agitata a 22°C per 18 h (una tlc indicava la scomparsa dell'aldeide di partenza e la formazione di un'aldeide alchilata intermedia). La miscela di reazione è stata poi mantenuta sotto vuoto (10 mbar) per 15 min. in modo da rimuovere tutto il cloroacetone non reagito, ed è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. È stato poi aggiunto carbonato di cesio anidro (1,0 g, 3,1 mmol), e la miscela è stata riscaldata a 55°C e agitata per 40 h (dopo 24 h e 32 h, è stato aggiunto altro carbonato di cesio, 1 g) fino a completare la conversione dell'aldeide alchilata intermedia nel benzofurano come monitorato via TLC. Il solido è stato filtrato e lavato con N,N-dimetilformammide. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto vuoto, e l'olio residuo è stato diluito con etil acetato (400 mL) e lavato con acido cloridrico 0,1 N freddo, bicarbonato di sodio saturo e salamoia. Dopo un'essiccazione su solfato di magnesio anidro, l'evaporazione del solvente dava uno sciroppo denso. Una cromatografia su gel di silice (4,5 x 12 cm, eluizione con toluene - etil acetato 2 - 4%) dava 11,67 g (90% di resa) del benzofurano del titolo sotto forma di un solido di colore giallo chiaro. Una ricristallizzazione da una miscela di etil acetato (40 mL) ed esano (40 mL) dava dei prismi incolori (10,50 g). LC (Metodo A): 2,162 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{17}H_{15}O_3$ $[M+H]^+$ m/z 267,1016, trovato 267,1022. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

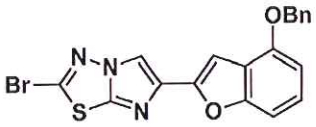
191D. 1-(4-(Benzilossi)benzofuran-2-il)-2-bromoetanone



Una beuta a tre colli da 250-mL munita di barra agitatrice magnetica e spurgata con un'atmosfera di azoto è stata caricata con tetraidrofurano anidro (40 mL), seguito da 21,6 mL (21,6 mmol) di una soluzione 1M di litio bis(trimetilsilil)ammide in tetraidrofurano. La miscela è stata raffreddata a -78°C e trattata con una soluzione di 1-(4-

(benzilossi)benzofuran-2-il)etanone (5,00 g, 18,77 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) aggiunta a gocce nel corso di 10 min. La miscela risultante è stata poi agitata a -78°C per 45 min. Poi, nel corso di 5 min., è stato aggiunto a gocce clorotrimetilsilano (2,74 mL, 21,6 mmol), e la soluzione risultante è stata agitata a -78°C per altri 20 min. Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la miscela è stata lasciata scaldare a temperatura ambiente nel corso di 30 min. La miscela di reazione è stata poi spenta aggiungendola ad una soluzione fredda di etil acetato (300 mL), bicarbonato di sodio saturo (40 mL) e ghiaccio. La fase organica è stata rapidamente essiccata su solfato di magnesio anidro (agitazione magnetica) e fatta evaporare sotto vuoto, dando il silil enol etere sotto forma di un olio che è stato fatto co-evaporare con toluene (20 mL). Il silil enol etere è stata poi dissolto in tetraidrofurano secco (80 mL), raffreddato a -25°C e trattato con bicarbonato di sodio solido (0,10 g), seguito da N-bromosuccinimmide (3,34 g, 18,8 mmol) aggiunta a piccole porzioni nel corso di 10 min. La miscela di reazione è stata lasciata scaldare a 0°C nel corso di 2 h, ed è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di etil acetato (350 mL) e bicarbonato di sodio saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare, dando un olio arancione. Una cromatografia su gel di silice (4,5 x 12 cm, eluizione con toluene - etil acetato 0 - 1%) dava 6,13 g del bromometilchetone del titolo sotto forma di un solido giallo. Una ricristallizzazione da etil acetato (20 mL) ed esano (40 mL) dava dei primi di colore giallo pallido (4,93 g, 76% di resa). LC (Metodo A): 2,215 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{17}H_{14}BrO$ $[M+H]^+$ m/z 345,0121, trovato 345,0109. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

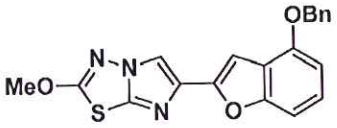
191E. 6-(4-(Benzilossi)benzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Una miscela di 1-(4-(benzilossi)benzofuran-2-il)-2-bromoetanone (3,00 g, 8,69 mmol) e 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (1,80 g, 10,0 mmol) in isopropanolo (100 mL) è stata riscaldata in una beuta a pressione munita di barra agitatrice magnetica a 80°C per 20 h (omogenea dopo 20 min., poi formazione di un precipitato dopo 2 h). La miscela raffreddata è stata poi trasferita in cinque fiale per microonde da 20 mL e successivamente riscaldata a 150°C

per 30 min. in un apparato per microonde. Ciascuna fiala è stata poi diluita con diclorometano (250 mL), lavata con bicarbonato di sodio saturo (25 mL) e salamoia (25 mL), ed essiccata su solfato di magnesio anidro. Le frazioni sono state combinate e concentrate sotto vuoto. Una cromatografia del solido arancione-marrone residuo su gel di silice (4 x 10 cm, eluizione lenta con diclorometano) dava 2,82 g dell'imidazotiadiazolo del titolo contaminato con un po' di 1-(4-(benzilossi)benzofuran-2-il)etanone. Il materiale solido è stato triturato con etil acetato (15 mL), filtrato, lavato con etil acetato (10 ml) ed essiccato sotto vuoto, dando 2,37 g (64% di resa) dell'imidazotiadiazolo del titolo puro sotto forma di un solido di colore bianco avorio che è stato usato come era per il passaggio successivo. LC (Metodo A): 2,425 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{19}H_{13}BrN_3O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 425,9906, trovato 425,9893. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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 (t largo, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,32 (t largo, 1H), 7,38 δ (t largo, 2H), 7,47 (d largo, 2H), 8,09 (s, 1H).

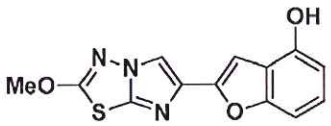
191F. 6-(4-(Benzilossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Una soluzione di 6-(4-(benzilossi)benzofuran-2-il)-2-bromoimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (3,22 g, 7,55 mmol) in una miscela di diclorometano (400 mL) e metanolo (50 mL) è stata trattata a 22°C con 6,3 mL di una soluzione al 25% in peso di metossido di sodio in metanolo (30,2 mmol) aggiunta in un'unica porzione. È stato aggiunto altro metanolo (45 mL), e la miscela è stata agitata per 40 min. La miscela di reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di 40 mL di acido cloridrico 1N, seguiti da 10 ml di bicarbonato di sodio saturo. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta, e il residuo è stato diluito con diclorometano (400 mL), lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio anidro e fatto evaporare sotto vuoto. Una cristallizzazione del residuo solido bianco da 1,2-dicloroetano (30 mL) dava 2,19 g del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. Una cromatografia delle acque madri su gel di silice (3 x 10 cm, eluizione con etil acetato 0-1%-diclorometano) dava altri 0,46 g di prodotto (resa totale, 2,65 g, 93%). LC (Metodo A): 2,379 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{20}H_{16}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 378,0907,

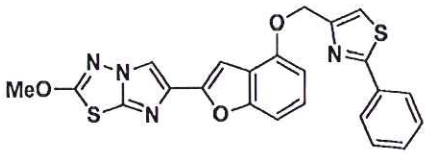
trovato 378,0911. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 600 MHz) δ ppm: 4,18 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,71 (dd, J = 7,4 Hz e J = 0,95 Hz, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 3H), 7,32 (t largo, 1H), 7,38 (t largo, 2H), 7,47 (d largo, 2H), 7,88 (s, 1H).

191G. 2-(2-Metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo



Una miscela di 6-(4-(benzilossi)benzofuran-2-il)-2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (2,640 g, 6,99 mmol) e pentametilbenzene (7,25 g, 48,9 mmol) in diclorometano (400 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto un'atmosfera di azoto e poi immediatamente trattata con 18,2 mL (8,2 mmol) di una soluzione 1M di tricloruro di boro in diclorometano aggiunta a gocce nel corso di 3 min. La miscela risultante è stata agitata a -78°C per 1 h. La miscela di reazione è stata poi spenta attraverso l'aggiunta di una soluzione di bicarbonato di sodio (10,6 g) in acqua (50 mL) aggiunta in un'unica porzione. Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Il solido formato è stato filtrato e lavato in successione con acqua (50 mL) e diclorometano (25 mL). Il panello di filtrazione è stato lasciato in ammollo con etanolo anidro (10 ml), ed è stato poi essiccato per aspirazione. Il solido bianco ottenuto è stato poi essiccato sotto vuoto per alcuni giorni su pentossido di fosforo fino a raggiungere un peso costante, dando 1,459 g (72% di resa) del materiale del titolo. Il filtrato e i lavaggi combinati (la fase organica e quella acquosa del passaggio di deprotezione) sono stati diluiti con diclorometano (500 mL) e agitati in un bagnomaria tiepido fino a rendere limpida la fase organica senza solidi apparenti in sospensione. La fase organica è stata raccolta, essiccata su solfato di magnesio anidro e rapidamente filtrata mentre ancora tiepida. Il filtrato è stato fatto evaporare, e il residuo (prodotto e pentametilbenzene) è stata triturato con toluene (20 mL). Il solido è stato raccolto mediante filtrazione e lavato con toluene (20 mL), dando 0,239 g (12% di resa; 84% di resa combinata) del materiale del titolo sotto forma di un solido marroncino dopo un'essiccazione sotto vuoto. LC (Metodo A): 1,908 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{13}H_{10}N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 288,0437, trovato 288,0446. ^{1}H RMN (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).

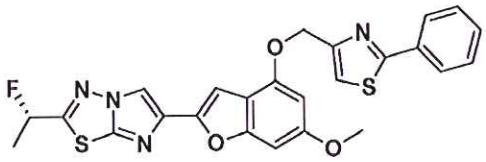
Esempio 191. 2-Metossi-6-(4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



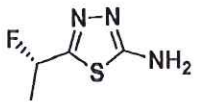
Una miscela di 2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-olo (0,100 g, 0,349 mmol), trifenilfosfina (0,165 g, 0,627 mmol) e (2-feniltiazol-4-il)metanolo (Esempio 3B, 0,080 g, 0,418 mmol) in una beuta da 50 ml è stata mantenuta sotto vuoto per 10 min. e poi spurgata con azoto. È stato aggiunto tetraidrofurano secco (10 mL), e la miscela risultante è stata leggermente scaldata e mantenuta in un bagno ultrasonico per 5 min. La miscela raffreddata (ancora eterogenea) è stata trattata a 22°C con una soluzione di diisopropil azodicarbossilato (0,113 g, 0,558 mmol) in tetraidrofurano (2 mL) aggiunta a gocce nel corso di 1 h. La miscela è stata poi agitata a 2°C per 4 h. La miscela di reazione limpida è stata spenta attraverso l'aggiunta di diclorometano (100 mL) e bicarbonato di sodio saturo (10 mL). La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Una cromatografia del residuo su gel di silice (2,5 x 12 cm, eluzione con etil acetato 0 - 3%-diclorometano), seguita da una cristallizzazione della frazione desiderata da etil acetato (8 mL), dava 0,028 g (24% di resa) del materiale del titolo sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,426 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{23}H_{17}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 461,0737, trovato 461,0926. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 192

(S)-2-(1-Fluoroetil)-6-(6-metossi-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



192A. (S)-5 -(1-Fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ammina

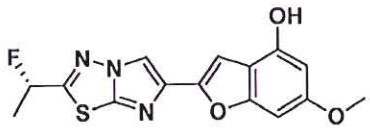


Un recipiente a pressione a tenuta da 350 mL è stato caricato con tiosemicarbazide (11,17 g, 122,5 mmol) e diossano secco (100 mL), e la miscela è stata raffreddata a 0°C sotto un'atmosfera di N_2. A questa miscela in rapida agitazione è stata lentamente aggiunta una soluzione di acido (S)-2-fluoropropanoico (9,40 g, 102,1 mmol, Fritz-Langhals, E., Tetrahedron Symmetry, 981 (1994)) in diossano (10 mL). Alla miscela risultante è stato aggiunto a gocce $POCl_3$ (11,22 mL, 122,5 mmol), dopo di che il bagno di raffreddamento è stato rimosso e l'impasto liquido, bianco e denso, è stato agitato a temperatura ambiente per 1 h. Il recipiente è stato poi chiuso a tenuta, e la miscela è stata riscaldata a 90-95°C (temperatura del bagno d'olio) per 5 h. Dopo aver agitato la miscela raffreddata per 14 h a temperatura ambiente, il sovranatante (miscela bifasica) è stato fatto decantare e concentrato sotto pressione ridotta. Dopo aver lentamente versato la fase inferiore in acqua mista a ghiaccio (250 mL), è stato anche aggiunto il concentrato. Dopo averla rapidamente agitata fino a diventare una soluzione essenzialmente omogenea (torbida), questa miscela è stata basificata a pH 9-9,5 usando NaOH acquoso al 40%. L'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il panello di filtrazione è stato lavato con acqua (nota: poiché una LC di questo solido beige mostrava che esso conteneva solo una traccia del prodotto desiderato, esso non è stato ulteriormente investigato). Il filtrato combinato è stato poi estratto con EtOAc (x3), e la fase organica è stata essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un solido cremoso (10,58 g, 70%) che, secondo una LC e una LCMS, era il prodotto essenzialmente puro. Questo materiale è stato usato come era, senza ulteriori purificazioni. Un campione analitico è stato purificato via cromatografia flash [Isco/(MeOH-NH_4OH, 9:1) 0-20%-DCM], dando un solido bianco. LC (Metodo B): 0,608 min. MS(ESI) calc. per $C_4H_6FN_3S$ m/z: 147,03; trovato: 148,05 $[M+H]^+$. ^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) 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 chirale: S:R= 95:5.

192B. (S)-6-(4-(Benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

In una fiala da 20 mL, l'1-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-bromoetanone (Esempio 1E, 1,501 g, 4,000 mmol) ed (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (0,589 g, 4,000 mmol) sono stati risospesi in 2-propanolo (20 mL) e riscaldati a 80°C per 16 h. La miscela è stata poi riscaldata a 150°C per 30 min. in un reattore a microonde. La miscela raffreddata è stata fatta evaporare a secco, e il residuo ottenuto è stato ripreso in CH_2Cl_2 (200 mL), lavato ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccato (Na_2SO_4) e concentrato. Il residuo è stato purificato su ISCO (acetone 0-30%-esani), dando il composto del titolo (0,922 g, 54,4%) sotto forma di un solido di colore giallo pallido. LC (Metodo B): 2,403 min. MS(ESI) calc. per $C_{22}H_{19}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 424,1131; trovato: 424,1146. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 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).

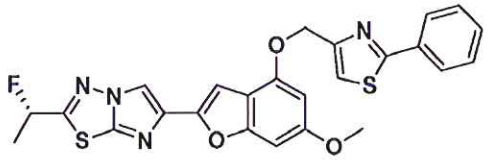
192C. (S)-2-(2-(1-Fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo



Una miscela di (S)-6-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,152 g, 0,359 mmol) e pentametilbenzene (0,374 g, 2,52 mmol) in diclorometano (24 ml, 373 mmol) è stata raffreddata a -78°C sotto un'atmosfera di azoto e poi immediatamente trattata con tricloruro di boro 1,0 M in diclorometano (1 ml, 1,000 mmol) aggiunto a gocce nel corso di 3 min. La miscela risultante è stata agitata a -78°C per 1 h. La miscela di reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta di una soluzione di bicarbonato di sodio (0,71 g) in acqua (12 mL) aggiunta in un'unica porzione. Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Il solido formato è stato filtrato, lavato in successione con acqua (8 mL) e diclorometano (8 mL). Il panello di filtrazione è stato lasciato in ammollo con etanolo anidro, ed è stato essiccato per

aspirazione. Il solido bianco ottenuto è stato essiccato sotto vuoto su P_2O_5 per 36 h. LC (Metodo B): 2,038 min. MS(ESI) calc. per $C_{15}H_{13}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 334,0656; trovato: 334,0680. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) 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).

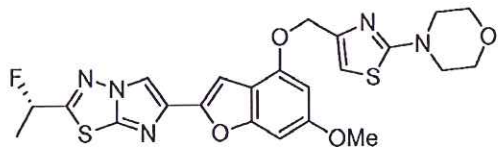
Esempio 192. (S)-2-(1-Fluoroetil)-6-(6-metossi-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Ad una miscela di (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo (0,050 g, 0,150 mmol), (2-feniltiazol-4-il)metanolo (Esempio 3B, 0,086 g, 0,450 mmol) e trifenilfosfina (0,118 g, 0,450 mmol) sotto N_2 è stato aggiunto THF secco (3 mL). Alla soluzione risultante, di colore ambra chiaro, è stata aggiunta a gocce una soluzione di DIAD (0,087 mL, 0,450 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 2 h, dando una soluzione di colore giallo-marrone chiaro. Dopo un'agitazione di altri 30 min. a temperatura ambiente, una LC mostrava la completa scomparsa del materiale di partenza. Le materie volatili sono state poi rimosse sotto pressione ridotta, dando una gomma ambrata. Una cromatografia flash (Isco/etere 0-20%-DCM) rendeva il prodotto sotto forma di una gomma pressoché incolore. Questa gomma è stata triturata con un volume minimo di MeOH, l'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il panello di filtrazione è stato lavato con un volume minimo di MeOH e poi essiccato sotto vuoto, dando il materiale del titolo (0,048 g, 63,2%) sotto forma di un solido che è stato inoltre liofilizzato da MeCN-H_2O, dando un solido di colore crema. LC (Metodo A): 2,453 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{25}H_{20}FN_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 507,096, trovato 506,098. ^1H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 193

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-Fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina



Una soluzione di (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo (Esempio 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) in DMF (2 mL) è stata agitata sotto N_2 e poi addizionata con 4-(4-(bromometil)tiazol-2-il)morfolina (0,047 g, 0,180 mmol), seguita da carbonato di potassio in polvere (0,062 g, 0,450 mmol), e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 4 h. La miscela è stata poi diluita con NH_4Cl acquoso saturo ed estratta con DCM (x2). L'estratto organico è stato lavato (salamoia), essiccato (Na_2SO_4) e fatto evaporare, dando una gomma di colore ambra chiaro. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-esano) rendeva l'(S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzo-furan-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)morfolina (0,055 g, 71,1%) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua in un solido di color crema. LC (Metodo A): 2,271 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{23}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 516,118; trovato 516,121. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

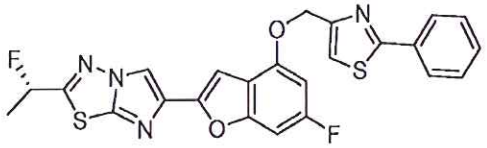
Esempio 194

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-Fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide

Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo (Esempio 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide (Esempio 36B, 0,047 g, 0,180 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (3 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,097 mL, 0,375 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 30 min. Dopo aver agitato la miscela risultante a temperatura ambiente per altri 15 min., la miscela è stata diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un semi-solido giallo. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva una gomma incolore che è stata triturata con MeCN. L'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il panello di filtrazione è stato lavato con MeCN e poi essiccato sotto vuoto, dando un solido di colore giallo pallido che è stato liofilizzato da MeCN-acqua, dando la (S)-4-(4-(((2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-N,N-dimetilbenzammide (0,066 g, 76%) sotto forma di un solido di colore giallo pallido. LC (Metodo A): 2,345 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{28}H_{25}FN_5O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 578,133; trovato 578,133. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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 (s largo, 3H), 2,87 (s largo, 3H), 1,73 (dd, J = 6,65, 24,65 Hz, 3H).

Esempio 195

(S)-6-(6-Fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)-2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo

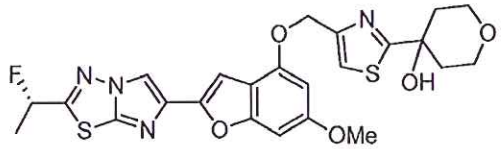


Una soluzione di 2-bromo-1-(6-fluoro-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)etanone (Esempio 179E, 0,020 g, 0,045 mmol) ed (S)-5-(1-fluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (Esempio 192A, 0,008 g, 0,052 mmol) in propan-2-olo (2 mL) è stata riscaldata a 70°C per 16 h. La miscela di reazione raffreddata è stata poi ripartita tra

diclorometano e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando il composto del titolo (0,015 g, 68%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo A): 2,493 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{24}H_{16}F_2N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z: 494,0761; trovato 495,0776. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 196

(S)-4-(4-(((2-(2-(1-Fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo

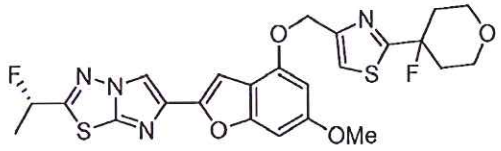


Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo (Esempio 192C, 0,040 g, 0,120 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (Esempio 118B, 0,032 g, 0,150 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (2 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,078 mL, 0,300 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,076 g, 0,300 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 30 min. Dopo aver agitato la miscela risultante a temperatura ambiente per 2 h, sono state aggiunte ulteriori quantità di tri-n-butilfosfina (0,078 mL, 0,300 mmol) e 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,076 g, 0,300 mmol), e l'agitazione è stata proseguita per 16 h. La miscela è stata poi diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma di colore dorato-giallo. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva il composto del titolo (0,047 g, 73,8%) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua in un solido di colore bianco avorio. LC (Metodo A): 2,236 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{24}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 531,117; trovato

531,120. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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 (d largo, J = 12,91 Hz, 3H).

Esempio 197

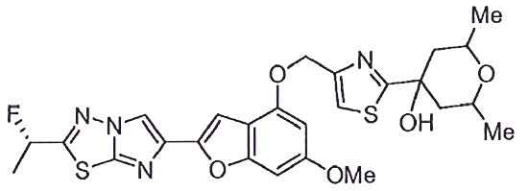
(S)-2-(1-Fluoroetil)-6-(4-((2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Ad una soluzione di 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetraidro-2Hpiran-4-il)tiazolo (Esempio 119C, 0,016 g, 0,057 mmol) in DMF (1,5 mL) è stato aggiunto (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo (Esempio 192C, 0,017 g, 0,052 mmol), seguito da carbonato di potassio appena polverizzato (0,022 g, 0,156 mmol). Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 2 h in una fiala chiusa a tenuta, la miscela è stata è stata diluita con NH_4Cl acquoso saturo, la miscela risultante è stata filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato con acqua. Il residuo, bagnato e gommoso, è stato ripreso in DCM, e la soluzione è stata lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando una gomma gialla. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-40%-DCM) rendeva il prodotto leggermente impuro sotto forma di una gomma di colore giallo pallido. Questo materiale è stato nuovamente purificato via HPLC preparativa (Metodo A), dando l'(S)-2-(1-fluoroetil)-6-(4-((2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo puro (0,020 g, 72,3%) sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,400 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{24}H_{23}F_2N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 533,113; trovato 533,115. ^{1}H RMN (400 MHz, 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).

Esempio 198

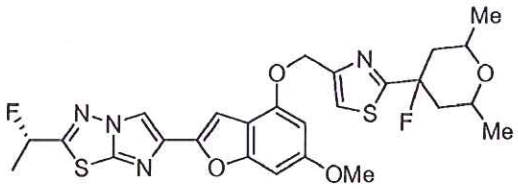
4-(4-(((2-(2-((S)-1-Fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo



Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo (Esempio 192C, 0,630 g, 1,890 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (Esempio 121B, 0,552 g, 2,268 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (20 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (1,227 mL, 4,72 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,204 g, 4,72 mmol) in THF anidro (10 mL) nel corso di 30 min. Dopo averla agitata a temperatura ambiente per altre 2 h, la miscela risultante è stata diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un semi-solido giallo. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva il prodotto sotto forma di un solido. Questo solido è stato triturato con MeCN, l'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il panello di filtrazione è stato lavato con MeCN e poi essiccato sotto vuoto, dando il 4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)-metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (0,823 g, 78%) sotto forma di un solido di colore bianco avorio. LC (Metodo A): 2,324 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{28}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 559,149; trovato 559,151. ^1H RMN (400 MHz, 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).

Esempio 199

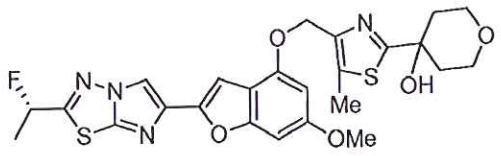
6-(4-((2-(4-Fluoro-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo



Ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di 4-(4-(((2-(2-((S)-1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-olo (Esempio 198, 0,021 g, 0,038 mmol) in DCM (3 mL) sotto N_2 è stato aggiunto a gocce DAST (0,012 mL, 0,094 mmol), e la miscela risultante è stata agitata a 0°C per 20 min. È stata aggiunta un'altra aliquota di DAST (0,007 mL, 0,053 mmol), il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la soluzione risultante, di colore giallo pallido, è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. La miscela di reazione è stata poi nuovamente raffreddata a 0°C, ed è stata spenta attraverso l'aggiunta a gocce di $NaHCO_3$ acquoso saturo (3 mL). Dopo aver energicamente agitato la miscela a 0°C per 5 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e l'agitazione è stata proseguita fino a non osservare più ulteriori sviluppi di gas. La fase organica è stata successivamente separata e direttamente applicata ad una pre-colonna di gel di silice. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-esano) rendeva il 6-(4-((2-(4-fluoro-2,6-dimetiltetraidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)metossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-((S)-1-fluoroetil)imidazo-[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (0,014 g, 66,4%) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua, dando un solido bianco. Una RMN indicava che questa era una miscela 3:2 di isomeri. LC (Metodo A): 2,487 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 561,144; trovato 561,146. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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).

Esempio 200

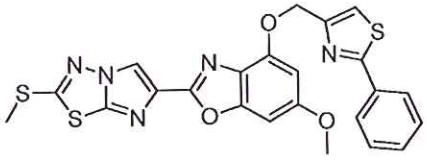
(S)-4-(4-(((2-(2-(1-Fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-il)ossi)metil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo



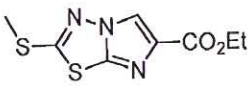
Ad una beuta asciugata alla fiamma sono stati aggiunti (S)-2-(2-(1-fluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-6-metossibenzofuran-4-olo (Esempio 192C, 0,050 g, 0,150 mmol) e 4-(4-(idrossimetil)-5-metiltiazol-2-il)tetraidro-2H-piran-4-olo (Esempio 124D, 0,038 g, 0,165 mmol), dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con N_2 e addizionata con THF secco (3 mL). Alla sospensione risultante è stata aggiunta tri-n-butilfosfina (0,097 mL, 0,375 mmol), seguita a gocce (attraverso una pompa a siringa) da una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (0,096 g, 0,375 mmol) in THF anidro (2 mL) nel corso di 30 min. Dopo aver agitato la miscela risultante a temperatura ambiente per altri 15 min., la miscela è stata diluita con EtOAc, lavata ($NaHCO_3$ acquoso saturo, H_2O, salamoia), essiccata (Na_2SO_4) e fatta evaporare, dando un solido ceroso di colore giallo pallido. Una cromatografia flash (Isco/EtOAc 0-100%-DCM) rendeva il composto del titolo (0,061 g, 74,7%) sotto forma di una gomma incolore che è stata liofilizzata da MeCN-acqua in un solido. LC (Metodo A): 2,256 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{26}FN_4O_5S_2$ $[M+H]^+$ m/z 545,133; trovato 545,132. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): 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 (s largo, 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).

Esempio 201

6-Metossi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzo[d]ossazolo

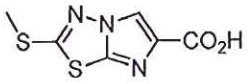


201A. Etil 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbossilato



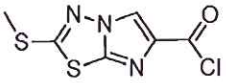
Una miscela di 2-ammino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazolo (25,0 g, 0,17 mol), etil 3-bromopiruvato (23,7 mL, 0,189 mol) ed etanolo (125 mL) in un recipiente a tenuta da 350 mL è stata riscaldata a 150°C (temperatura del bagno d'olio) per 20 min. La miscela raffreddata è stata poi concentrata a secco, e il residuo è stato ripartito con etil acetato-$NaHCO_3$ acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata (salamoia), essiccata ($MgSO_4$), filtrata e concentrata a secco. Il residuo ottenuto è stato ripreso in un volume minimo di diclorometano, l'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il panello di filtrazione è stato lavato con un po' di diclorometano. Il residuo solido è stato essiccato sotto vuoto, permettendo di recuperare un po' di ammino-5-metiltio-1,3,4-tiadiazolo (3,7 g, 15%). Il filtrato ottenuto è stata successivamente fatto evaporare, e il residuo è stato cristallizzato da un volume minimo di etanolo caldo, dando il composto del titolo sotto forma di un solido cristallino beige (10,8 g, 26%). LC (Metodo B): 1,267 min. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) 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. Acido 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbossilico



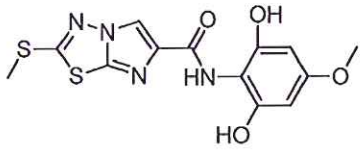
In una fiala per microonde a tenuta, una soluzione di etil 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbossilato (1,22 g, 5,0 mmol) in acido acetico glaciale (15 mL) è stata trattata a gocce con HBr 48% (1,42 mL, 12,5 mmol). La fiala è stata poi chiusa a tenuta, e l'impasto liquido risultante è stato riscaldato a 150°C (microonde) per 1,5 h. La miscela raffreddata è stata poi filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato con un volume minimo di acido acetico glaciale, seguito da DCM. Un'essiccazione sotto vuoto rendeva il sale HBr essenzialmente puro del composto del titolo (1,37 g, 92%) sotto forma di un solido bianco. Questo materiale è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,313 min. LCMS (APCI): calc. per $C_6H_6N_3O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 215,99; trovato 216,00. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 2,75 (s, 3H).

201C. 2-(Metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonil cloruro



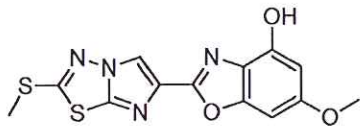
Ad una sospensione agitata di acido 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbossilico (15,0 g, 0,070 mol) in DCM (350 mL) è stato aggiunto ossalil cloruro (29,5 mL, 0,348 mol), seguito da DMF (1 goccia). Si osservava un'evoluzione di gas, e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 3,5 h. La sospensione è stata poi concentrata a secco, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore giallo chiaro (resa presumibilmente quantitativa) che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo A): 1,686 min.; ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,68 (s, 1H) 2,78 (s, 3H).

201D. N-(2,6-Diidrossi-4-metossifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbossammide



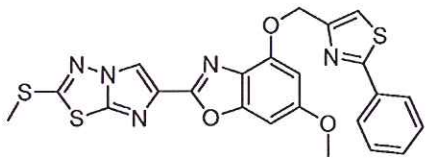
Ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di 2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbonil cloruro (0,378 g, 1,62 mmol) e 2-ammino-5-metossibenzen-l,3-diolo (0,251 g, 1,62 mmol) in DMF (10 mL) è stata aggiunta trietilammina (1,13 mL, 8,10 mmol). Dopo aver agitato la miscela di reazione per 5 min., il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e l'agitazione è stata proseguita a temperatura ambiente per 16 h. La miscela risultante è stata fatta evaporare a secco, e il residuo è stato ripartito con DCM-salamoia-acqua (2:1:1). La fase organica è stata separata, essiccata ($MgSO_4$) e fatta evaporare a secco. Il residuo è stato triturato con MeOH, e il prodotto è stato rimosso per filtrazione ed essiccato sotto vuoto, dando il composto del titolo sotto forma di un solido beige (0,100 g, 0,284 mmol, 17,5%). LC (Metodo E): 1,828 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{13}H_{13}N_4O_4S_2$ $[M+H]^+$ m/z 353,0378, trovato 353,0603. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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-Metossi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]ossazol-4-olo



Un recipiente trattabile alle microonde è stato caricato con N-(2,6-diidrossi-4-metossifenil)-2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-carbossammide (0,086 g, 0,244 mmol), TFA (1 mL) e acido acetico (1 mL). Il recipiente è stato poi chiuso a tenuta e riscaldato in un microonde a 200°C per 10 min. La miscela di reazione è stata lasciata indisturbata a temperatura ambiente per 16 h, e il solido marrone cristallino risultante è stato rimosso per filtrazione ed essiccato sotto vuoto, dando il composto del titolo (0,044 g, 0,098 mmol, 40%). LC (Metodo E): 1,961 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{13}H_{11}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 335,0273, trovato 335,0505. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

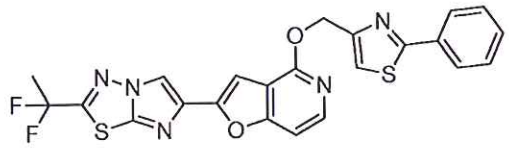
Esempio 201. 6-Metossi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)-benzo[d]ossazolo



Una sospensione di 6-metossi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzo[d]ossazol-4-olo (0,080 g, 0,239 mmol) e 2-(bromometil)-4-feniltiazolo (0,122 g, 0,479 mmol) in N,N-dimetilformammide (3 mL) è stata mantenuta sotto vuoto (10 mbar) per 5 min., dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto e addizionata con carbonato di potassio anidro appena polverizzato (0,105 g, 0,756 mmol) in un'unica porzione. Dopo aver agitato la miscela risultante a temperatura ambiente per 16 h, la reazione è stata spenta con HCl 1N (2 mL) e, infine, è stata ripartita tra diclorometano (150 mL) e bicarbonato di sodio acquoso saturo (20 mL). La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo è stato triturato con acetonitrile, e il prodotto desiderato è stato rimosso per filtrazione ed essiccato sotto vuoto, dando il 6-metossi-2-(2-(metiltio)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzo[d]ossazolo (0,068 g, 0,134 mmol, 56,0%) sotto forma di un solido bianco. LC (Metodo F): 2,653 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{18}N_5O_3S_3$ $[M+H]^+$ m/z 508,0572, trovato 508,0607. ^{1}H RMN (DMSO-d_6, 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).

Esempio 202

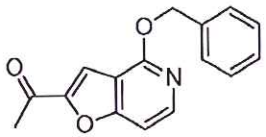
2-(2-(1,1-Difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)furo[3,2-c]piridina



202A. 4-(Benzilossi)furo[3,2-c]piridina

Una fiala per microonde è stata caricata con furo[3,2-c]piridin-4(5H)-one (0,676 g, 5,0 mmol, preparato come descritto in EP 2100895) e benzil bromuro (1,189 mL, 10,0 mmol), ed è stata poi addizionata con n-esano (20 mL) e carbonato di argento (50% su CELITE®, 3,31 g, 6,00 mmol). La miscela di reazione risultante è stata poi riscaldata a 125°C per 10 min. nel reattore a microonde. La miscela di reazione grezza è stata filtrata, il panello di filtrazione è stato lavato con etil acetato, e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco/cartuccia da 25 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in esani (da 0 a 5%), dando il composto del titolo (0,766 g, 68%). LC (Metodo A): 2,127 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{14}H_{12}NO_2$ $[M+H]^+$ m/z 226,09, trovato 226,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 5,54 (s, 2H), 6,86-6,88 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 1H), 7,30-7,42 (m, 3H), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

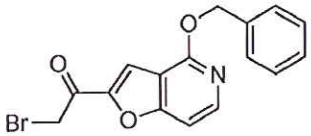
202B. 1-(4-(Benzilossi)furo[3,2-c]piridin-2-il)etanone



Una soluzione di 4-(benzilossi)furo[3,2-c]piridina (1,532 g, 6,80 mmol) in THF anidro (40 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto azoto e addizionata a gocce con n-butillitio (2,5 M in esani, 3,40 mL, 8,50 mmol). Una volta

completata l'aggiunta, la miscela di reazione è stata agitata per 20 min. prima di addizionarla con N,N-dimetilacetammide (1,265 mL, 13,60 mmol). Dopo averla agitata per 1 h a -78°C, la miscela di reazione è stata scaldata a - 30°C nel corso di 4 h. La miscela di reazione è stata successivamente versata su ghiaccio tritato, e la miscela è stata estratta con etil acetato (x2). Gli estratti organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su $MgSO_4$, filtrati e concentrati. Il prodotto grezzo è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 40 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in esani (da 0 a 25%), dando il composto del titolo (1,15 g, 63%). LC (Metodo A): 2,129 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$ m/z 268,10, trovato 268,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 2,59 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 1,2, 6,3 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 6,3 Hz, 1H).

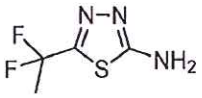
202C. 1-(4-(Benzilossi)furo[3,2-c]piridin-2-il)-2-bromoetanone



Ad una soluzione agitata a -78°C sotto azoto di LiHMDS (1M in THF, 5,15 mL, 5,15 mmol) in THF anidro (35 mL) è stata aggiunta a gocce una soluzione di 1-(4-(benzilossi)furo[3,2-c]piridin-2-il)etanone (1,148 g, 4,30 mmol) in THF (15 mL). Dopo 45 min., è stato aggiunto trimetilclorosilano (0,604 mL, 4,72 mmol), e la reazione è stata agitata alla stessa temperatura per altri 30 min. Il bagno di raffreddamento è stato poi rimosso, e la reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. prima di spegnerla con $NaHCO_3$ acquoso saturo (15 mL) e diluirla con etil acetato freddo (100 mL). Lo strato organico isolato è stato essiccato su $MgSO_4$, filtrato e concentrato. Il residuo ottenuto è stato fatto co-evaporare due volte con toluene per rimuovere tutte le tracce di acqua. Il silil enol etere ottenuto è stato poi dissolto in THF anidro (25 mL) e raffreddato a -30°C sotto azoto. Alla soluzione risultante è stato aggiunto bicarbonato di sodio (0,072 g, 0,859 mmol), seguito da NBS (0,726 g, 4,08 mmol) (quest'ultima aggiunta a piccole porzioni nel corso di 15 min.). Una volta terminata l'aggiunta, la miscela di reazione è stata lasciata scaldare a 0°C nel corso di 2 h con concomitante monitoraggio via LCMS. Al termine della reazione, la miscela di reazione grezza è stata diluita con EtOAc, lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo e salamoia, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata sotto

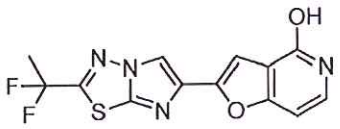
pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 40 g) con esani/diclorometano/etil acetato (da 100:0:0 a 0:100:0 a 0:50:50) come eluente, dando il composto del titolo (0,225 g, 15%). LC (Metodo A): 2,209 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{16}H_{13}BrNO_3$ $[M+H]^+$ m/z 346,01, trovato 346,0. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 4,38 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 7,17 (dd, J = 1,2, 6,3 Hz, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,73 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

202D. 5-(1,1-Difluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ammina



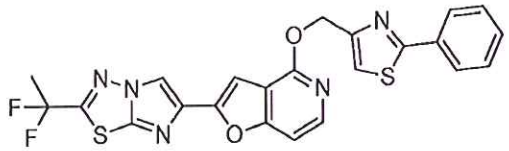
È stata usata una variante di una procedura riportata (cfr. He J. et al., Chinese Chemical Letters, 19:1281 (2008)). Segnatamente, ad una sospensione raffreddata con ghiaccio di tiosemicarbazide (4,97 g, 54,5 mmol) in diossano (45 mL) è stata lentamente aggiunta una soluzione di acido 2,2-difluoropropanoico (4,50 g, 40,9 mmol) in diossano (5 mL). All'impasto liquido denso risultante, di colore bianco avorio, è stato aggiunto a gocce $POCl_3$ (4,99 mL, 54,5 mmol), dopo di che il bagno di raffreddamento è stato rimosso e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1 h. Il recipiente è stato poi chiuso a tenuta, e la miscela agitata è stata riscaldata a 90-95°C (temperatura del bagno d'olio) per 5 h. La miscela torbida risultante è stata concentrata sotto pressione ridotta, e il concentrato è stato versato in acqua mista a ghiaccio (150 mL). Questa miscela è stata basificata a ca. pH 9 usando NaOH acquoso al 40%, l'impasto liquido risultante è stato filtrato, e il residuo è stato lavato prima con acqua, poi con etere e infine con esani. Il residuo è stato essiccato sotto vuoto, dando il composto del titolo (4,31 g, 64%) sotto forma di un solido bianco che è stato usato come era nel passaggio successivo. LC (Metodo B): 1,045 min. LCMS (APCI): calc. per $C_4H_6F_2N_3S$ $[M+1]^+$ m/z 165,02; trovato 166,0. ^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,69 (s, 2H), 2,06 (t, J = 19,0 Hz, 3H).

202E. 2-(2-(1,1-Difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)furo[3,2-c]piridin-4-olo



Una fiala per microonde è stata caricata con 1-(4-(benzilossi)furo[3,2-c]piridin-2-il)-2-bromoetanone (0,100 g, 0,289 mmol), 5-(1,1-difluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-ammina (0,0573 g, 0,347 mmol) e i-PrOH (2,5 mL). La sospensione risultante è stata riscaldata prima a 80°C sotto irraggiamento con microonde per 1 h, e poi a 150°C per altri 90 min. La miscela di reazione grezza è stata diluita con diclorometano, lavata con bicarbonato di sodio acquoso saturo, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato adsorbito su una pre-colonna di gel di silice, e il prodotto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di (NH_4OH 1%-MeOH 9%-CH_2Cl_2 90%) in diclorometano (da 0 a 10%), dando il composto del titolo (0,054 g, 58%). LC (Metodo A): 2,015 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{13}H_9F_2N_4O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 323,0414, trovato 323,0448. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 2,24 (t, J = 19,6 Hz, 3H), 6,70 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 5,9, 7,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 11,55 (s largo, 1H).

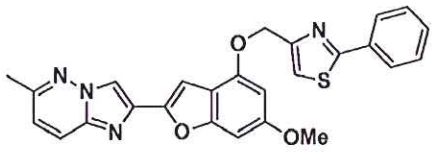
Esempio 202. 2-(2-(1,1-Difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)furo [3,2-c]piridina



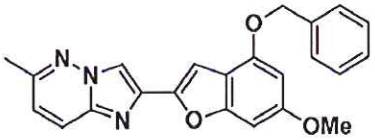
Una fiala per microonde è stata caricata con 2-(2-(1,1-difluoroetil)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)furo[3,2-c]piridin-4-olo (0,010 g, 0,031 mmol) e 4-(bromometil)-2-feniltiazolo (0,0087 g, 0,034 mmol) prima di addizionarla con n-esano (1 mL) e carbonato di argento (50% su CELITE®, 0,0107 g, 0,039 mmol). La miscela di reazione risultante è stata poi riscaldata a 150°C per 1 h sotto irraggiamento con microonde. La miscela di reazione grezza è stata filtrata, e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato purificato via HPLC preparativa (Metodo A), dando il composto del titolo (0,0025 g, 16%). LC (Metodo A): 2,477 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{23}H_{16}F_2N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ m/z 496,0714, trovato 496,0754. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 2,24 (t, J = 19,2 Hz, 3H), 5,67 (s, 2H), 7,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 5,9 Hz, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,84-7,85 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,09 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,88 (s, 1H).

Esempio 203

4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-feniltiazolo

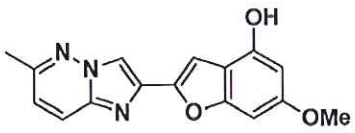


203A. 2-(4-(Benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina



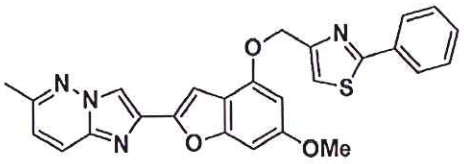
Una miscela di 6-metilpiridazin-3-ammina (1,52 g, 13,93 mmol), 1-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-2-bromoetanone (Esempio 1E, 5,00 g, 13,33 mmol) e 2-propanolo (110 mL) in una beuta a pressione da 150 mL è stata riscaldata a 65°C. La miscela era pressoché omogenea dopo 30 min. di riscaldamento, e precipitava nuovamente dopo 40 min. La miscela è stata riscaldata per un totale di 48 h. La miscela di reazione raffreddata è stata diluita con diclorometano (600 mL), lavata con bicarbonato di sodio saturo e salamoia, ed essiccata su solfato di magnesio anidro. Un'evaporazione dava un solido arancione-marrone che è stato cromatografato su gel di silice (4 x 9 cm, eluizione con diclorometano-etil acetato 0-5%), dando il materiale del titolo (3,64 g) sotto forma di un solido di colore arancione-marrone. Il solido è stato messo in ebollizione con etil acetato (30 mL, parzialmente solubile) e lasciato indisturbato a temperatura ambiente per 2 h. I cristalli sono stati raccolti mediante filtrazione ed essiccati per una notte sotto vuoto, dando il materiale del titolo (3,440 g, 67%) sotto forma di aghi di colore giallo-marrone pallido. LC (Metodo A): 2,279 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{23}H_{20}N_3O_3$ $[M+H]^+$ m/z 386,1505, trovato 386,1532. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 2,59 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,43 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 6,75 (d largo, 1H), 6,94 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 7,50 (d largo, J = 7,43 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,39 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

203B. 6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-olo



In una beuta da 1 L, una soluzione di 2-(4-(benzilossi)-6-metossibenzofuran-2-il)-6-metilimidazo[1,2-b]piridazina (Esempio 39A, 1,00 g, 2,59 mmol) in una miscela di diclorometano (420 mL) e metanolo (150 mL) è stata idrogenata su palladio 10% su carbone (0,30 g, ovvero 30 mg di Pd) e sotto 1 atm di idrogeno per 6 h. La miscela di reazione è stata mantenuta sotto vuoto per 2 min., ed è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto. Il catalizzatore è stato filtrato e lavato con una miscela calda diclorometano-metanolo (8:2, 100 mL), e il filtrato combinato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo giallo è stato messo in ebollizione con 1,2-dicloroetano (30 mL) e lasciato indisturbato a temperatura ambiente per 18 h. Il solido è stato filtrato (contiene metanolo via RMN) ed essiccato sotto vuoto a 120°C per 12 h, dando il materiale del titolo (0,760 g, 99% di resa) di un solido giallo. LC (Metodo A): 1,844 min. ^{1}H RMN (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 (s largo, 1H).

Esempio 203. 4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-feniltiazolo

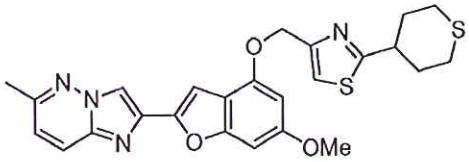


In una beuta con fondo arrotondato da 100 mL, una sospensione di 6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-olo (0,190 g, 0,643 mmol) e 4-(bromometil)-2-feniltiazolo (0,180 g, 0,708 mmol) in DMF (5 mL) è stata spurgata sotto vuoto ed N_2 per 10 min. La reazione è stata trattata con carbonato di potassio (0,24 g, 1,737 mmol) e agitata a 22°C per 18 ore prima di diluirla con DCM e lavarla con acqua (1x) e salamoia (1x). Gli strati organici sono stati essiccati su solfato di magnesio anidro, filtrati e concentrati. Il residuo è stato purificato via cromatografia su gel di silice (2,5 x 10 cm, EtOAc da 0% a 50% in CH_2Cl_2), dando il materiale del titolo impuro (0,198

g, 66%). Il solido è stato triturato in etil acetato caldo, fornendo il materiale del titolo puro (0,176 g). LC (Metodo A): 2,414 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{26}H_{21}N_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 469,1334, trovato 469,1379. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 2,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,46 (d, J = 1,96 Hz, 1H), 6,74 (d largo, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 3H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,90 - 8,0 (m, 2H), 8,19 (s, 1H).

Esempio 204

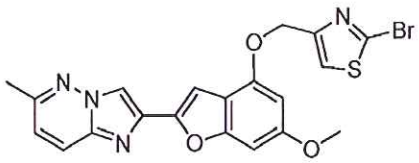
4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)tiazolo



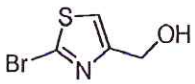
In una beuta con fondo arrotondato da 100 mL munita di imbuto di addizione, una miscela di 6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-olo (Esempio 203B, 0,340 g, 1,15 mmol) e (2-(tetraidro-2H-tiopiran-4-il)tiazol-4-il)metanolo (0,266 g, 1,24 mmol) è stata mantenuta sotto vuoto per 5 min. La beuta è stata poi sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto e caricata con tetraidrofurano secco (30 mL), seguito da tributilfosfina (0,74 mL, 3,0 mmol) aggiunta in un'unica porzione. La miscela eterogenea è stata poi trattata a 22°C con una soluzione di 1,1'-(azodicarbonil)-dipiperidina (0,43 g, 1,70 mmol) in tetraidrofurano (20 mL) aggiunta a gocce nel corso di 1 h (con alcuni brevi periodi di sonicazione). La miscela di reazione era omogenea al termine dell'aggiunta, ed è stata agitata per altre 2 h. La miscela di reazione è stata poi ripartita tra diclorometano (250 mL) e bicarbonato di sodio saturo. La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto, dando un residuo vetroso. Il residuo è stato cromatografato su gel di silice (eluizione con etil acetato 0-30%-diclorometano), dando 0,420 g (74% di resa) del materiale del titolo sotto forma di un solido di colore giallo chiaro. LC (Metodo A): 2,561 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{25}N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ m/z 493,1368, trovato 493,1388. ^1H RMN (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 (d largo, 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).

Esempio 205

2-Bromo-4-((((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazolo

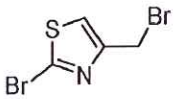


205A. (2-Bromotiazol-4-il)metanolo



Ad una soluzione a 0°C di metil 2-bromotiazol-4-carbossilato (1,00 g, 4,50 mmol) in etanolo (15 mL) è stato aggiunto $NaBH_4$ (1,022 g, 27,0 mmol). Il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela di reazione è stata agitata prima a temperatura ambiente per 15 min. e poi a 90°C per 1,5 h. Dopo aver trattato la miscela di reazione raffreddata con acido acetico (5 mL), la miscela è stata fatta evaporare a secco sotto pressione ridotta. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando il materiale del titolo (0,571 g, 65%) sotto forma di un olio incolore. LC (Metodo A): 1,101 min. LRMS (APCI): calc. per C_4H_5BrNOS $[M+H]^+$ m/z: 193,93; trovato 193,90. ^1H RMN (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).

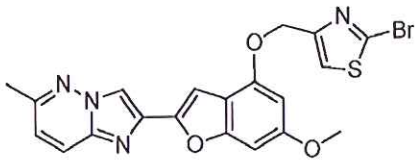
205B. 2-Bromo-4-(bromometil)tiazolo



Una soluzione di (2-bromotiazol-4-il)metanolo (0,571 g, 2,94 mmol) in diclorometano (8 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata a gocce con PBr_3 (0,128 mL, 1,359 mmol) nel corso di 2 min. Dopo 5 min., il bagno di ghiaccio è stato rimosso, e la soluzione è stata agitata a 22°C per 4 h. La miscela di reazione è stata poi versata in una miscela di etil acetato e bicarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di

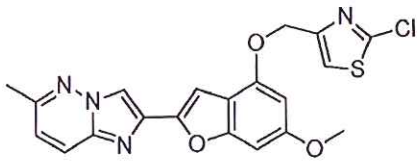
silice (ISCO, gradiente di eluizione di diclorometano in esani), dando 0,550 g (72%) del materiale del titolo sotto forma di un olio incolore. LC (Metodo B): 1,813 min. LRMS (APCI): calc. per $C_4H_4Br_2NS$ $[M+H]^+$m/z: 255,84; trovato: 255,80. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 7,27 (s, 1H, sotto $CHCl_3$), 4,54 (s, 2H).

Esempio 205. 2-Bromo-4-(((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazolo



Una miscela di 6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-olo (Esempio 203B, 0,208 g, 0,704 mmol) e 2-bromo-4-(bromometil)tiazolo (0,181 g, 0,704 mmol) in DMF (5 mL) è stata mantenuta sotto vuoto per 5 min., dopo di che la beuta è stata sottoposta a sostituzione dell'atmosfera con azoto e addizionata con carbonato di potassio in polvere anidro (0,291 g, 2,10 mmol) in un'unica porzione. Dopo averla agitata a temperatura ambiente per 1,5 h, la miscela risultante è stata spenta con acido cloridrico 1N (1 mL) e infine ripartita tra diclorometano e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano), dando 0,220 g (66%) del materiale del titolo sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 2,267 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{20}H_{16}BrN_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 471,0126; trovato 471,0121. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 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).

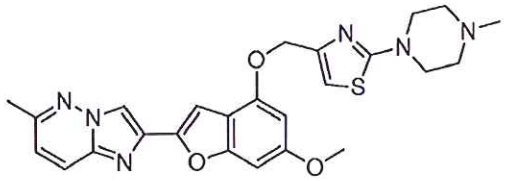
Esempio 206. 2-Cloro-4-(((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-tiazolo



Il composto del titolo è stato preparato usando 2-cloro-4-(bromometil)tiazolo secondo il metodo descritto nell'Esempio 205 di sopra. LC (Metodo A): 2,314 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{20}H_{16}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 427,0632; trovato 427,0611. ^1H RMN (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).

Esempio 207

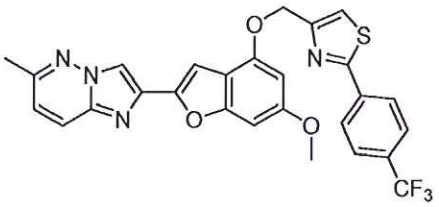
4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(4-metilpiperazin-1-il)tiazolo



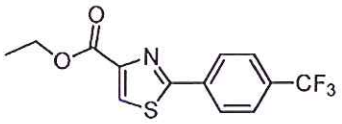
In una provetta chiusa a tenuta, il 2-bromo-4-(((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazolo (Esempio 205, 0,025 g, 0,053 mmol) in tetraidrofurano (2 mL) è stato trattato con 1-metilpiperazina (8,85 µl, 0,080 mmol), e la miscela risultante è stata riscaldata a 80°C per 16 h. La miscela di reazione raffreddata è stata spenta con acido cloridrico 1N (0,5 mL) e poi ripartita tra diclorometano e bicarbonato di sodio acquoso saturo. La fase organica è stata separata, lavata con salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e concentrata sotto vuoto. Il residuo ottenuto è stato cromatografato su gel di silice (ISCO, gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano) e il materiale ottenuto è stato triturato con etil acetato, dando (dopo una filtrazione e un'essiccazione sotto vuoto) 0,016 g (60%) del composto del titolo sotto forma di un solido. LC (Metodo A): 1,955 min. HRMS(ESI) calc. per $C_{25}H_{27}N_6O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 491,1865; trovato 491,1876. ^1H RMN (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).

Esempio 208

4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(4-(trifluorometil)-fenil)tiazolo

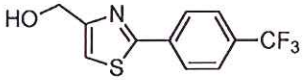


208A. Etil 2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carbossilato



Una soluzione di 4-(trifluorometil)benzotioammide (3,00 g, 14,62 mmol) in THF (45 mL) è stata trattata a 22°C con una soluzione di etil 3-bromo-2-ossopropanoato (2,202 mL, 17,54 mmol) in THF (5 mL) aggiunta a gocce nel corso di 5 min. La miscela risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min. prima di riscaldarla a riflusso per 18 h. La miscela raffreddata è stata diluita con etil acetato (200 mL), lavata con bicarbonato di sodio saturo e salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro e fatta evaporare. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 80 g (DCM da 30 a 100%-esani), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido giallo (2,52 g, 57%). LCMS (APCI): calc. per $C_{13}H_{11}F_3NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 302,05, trovato 302,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

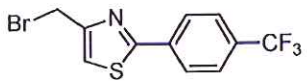
208B. (2-(4-(Trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metanolo



Una soluzione di etil 2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-carbossilato (2,00 g, 6,64 mmol) in dietil etere secco (120 mL) è stata raffreddata a -78°C sotto azoto e poi trattata a porzioni con $LiAlH_4$ solido (0,756 g, 19,9 mmol) nel corso di 5 min. Dopo 3 h a -78°C, la miscela di reazione è stata spenta attraverso l'aggiunta a gocce di etil acetato (10 mL) nel corso di 5 min. Dopo 10 min., è stata aggiunta a gocce acqua (1 mL) nel corso di 10 min., seguita da una soluzione acquosa al 15% di NaOH (1 mL) e infine da altra acqua (2,1 mL). Il bagno di raffreddamento è stato poi

rimosso, e la miscela eterogenea è stata agitata a temperatura ambiente per 30 min., dando una sospensione bianca. La sospensione è stata poi filtrata, e il panello di filtrazione è stato lavato con etere (200 mL). Il filtrato combinato è stato lavato con salamoia, essiccato su solfato di magnesio anidro e fatto evaporare, dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (1,46 g, 85%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_9F_3NOS$ $[M+H]^+$ m/z 260,028, trovato 260,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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)tiazolo



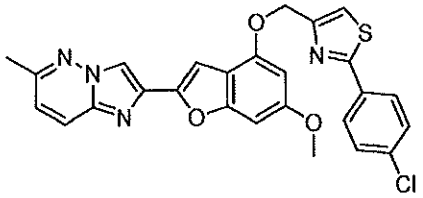
Ad una soluzione agitata sotto azoto di (2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazol-4-il)metanolo (0,500 g, 1,93 mmol) in DCM secco (20 mL) è stato aggiunto tribromuro di fosforo (0,37 mL, 3,86 mmol), e la miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 h. Al termine, la miscela è stata concentrata, e il concentrato è stato ripartito tra bicarbonato di sodio acquoso saturo e DCM. La fase organica è stata separata, e la fase acquosa è stata retroestratta due volte con DCM. Gli strati organici combinati sono stati lavati con salamoia, essiccati su $MgSO_4$ e concentrati. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 40 g (DCM da 20 a 100%-esani), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (0,196 g, 32%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_7BrF_3NS$ $[M+H]^+$ m/z 321,94, trovato 321,9. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,05-8,11 (m, 2H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,65 (s, 2H).

Esempio 208. 4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)tiazolo

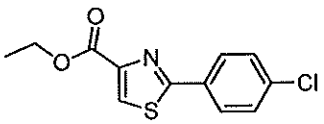
Una miscela di 4-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-6-olo (Esempio 203B, 0,060 g, 0,20 mmol) e 4-(bromometil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)-tiazolo (0,072 g, 0,22 mmol) in DMF (8 mL) è stata trattata con K_2CO_3 (0,076 g, 0,55 mmol), e la miscela omogenea risultante è stata agitata a 23°C per 1 h, dando una sospensione. Dopo altre 3 h, la miscela di reazione è stata diluita con diclorometano (100 mL), lavata con acqua e salamoia, essiccata su solfato di magnesio anidro, e fatta evaporare. La polvere di colore bianco avorio risultante è stata sospesa in acetonitrile, sonicata, filtrata ed essiccata, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore bianco avorio (0,090 g, 83%). LC (Metodo F): 2,453 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{27}H_{20}F_3N_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 537,11, trovato 537,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 209

2-(4-Clorofenil)-4-(((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazolo



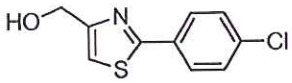
209A. Etil 2-(4-clorofenil)tiazol-4-carbossilato



Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208A. Il materiale grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 120 g (DCM da 30 a 100%-esani), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido giallo (3,18 g, 51%). LCMS (APCI): calc. per $C_{12}H_{11}ClNO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 268,01,

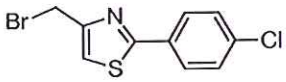
trovato 268,0. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,17 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,8, 4,8 Hz, 2H), 7,44 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 2H), 4,46 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

209B. (2-(4-Clorofenil)tiazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208B. Il prodotto desiderato è stato isolato sotto forma di un solido giallo (2,51 g, 93%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_9ClNOS$ $[M+H]^+$ m/z 226,00, trovato 226,0. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

209C. 4-(Bromometil)-2-(4-clorofenil)tiazolo



Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208C. Il prodotto desiderato è stato isolato sotto forma di un solido bianco (0,320 g, 83%). LCMS (APCI): calc. per $C_{10}H_8BrClNOS$ $[M+H]^+$ m/z 287,92, trovato 287,9. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

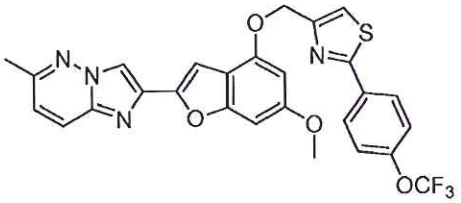
Esempio 209. 2-(4-Clorofenil)-4-(((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazolo

Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208. Il materiale grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 20 a 100%-DCM), e la polvere gialla ottenuta è stata sospesa in acetonitrile, sonicata, filtrata ed essiccata, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di

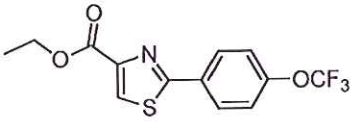
colore giallo pallido (0,087 g, 85%). LC (Metodo A): 2,569 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{26}H_{20}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 503,09, trovato 503,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 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).

Esempio 210

4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(4-(trifluorometossi)fenil)tiazolo

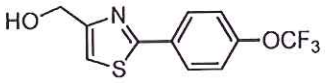


210A. Etil 2-(4-(trifluorometossi)fenil)tiazol-4-carbossilato



Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208A. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 80 g (DCM da 30 a 100%-esani), dando il prodotto desiderato sotto forma di un solido bianco (3,75 g, 87%). LCMS (APCI): calc. per $C_{13}H_{11}F_3NO_3S$ $[M+H]^+$ m/z 318,03, trovato 318,0. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

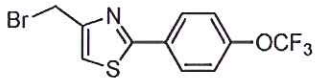
210B. (2-(4-(Trifluorometossi)fenil)tiazol-4-il)metanolo



Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208B. Il prodotto desiderato è stato isolato sotto forma di un solido bianco (2,63 g, 82%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_9F_3NO_2S$ $[M+H]^+$ m/z 276,02,

trovato 276,0. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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-(trifluorometossi)fenil)tiazolo



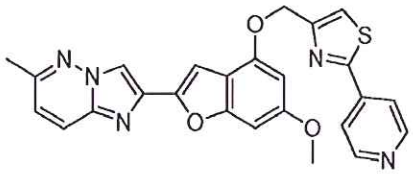
Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208C. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 40 g (DCM da 50 a 100%-esani), dando il composto del titolo sotto forma di un solido bianco (0,078 g, 22%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_8BrF_3NOS$ $[M+H]^+$ m/z 337,94, trovato 338,0. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 210. 4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(4-(trifluorometossi)fenil)tiazolo

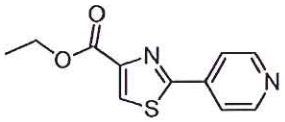
Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (EtOAc da 10 a 80%-DCM), e la polvere gialla ottenuta è stata sospesa in acetonitrile, sonicata e filtrata, dando il composto del titolo sotto forma di un solido giallo (0,079 g, 71%). LC (Metodo A): 2,544 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{27}H_{20}F_3N_4O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 553,11, trovato 553,1. ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 211

4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(piridin-4-il)tiazolo

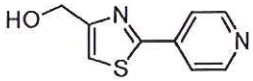


211A. Etil2-(piridin-4-il)tiazol-4-carbossilato



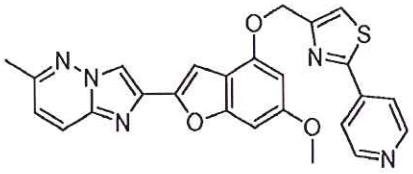
Il composto è stato preparato secondo il metodo descritto nell'Esempio 208A. Il residuo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 120 g (EtOAc da 30 a 80%-esani), dando il prodotto desiderato sotto forma di un olio di colore rosso scuro (2,18 g, 43%). LCMS (APCI): calc. per $C_{11}H_{11}N_2O_2S$ $[M+H]^+$ m/z 235,05, trovato 235,1. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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)metanolo



In una beuta da 250 mL sotto un'atmosfera di azoto, una soluzione di etil 2-(piridin-4-il)tiazol-4-carbossilato (2,18 g, 9,31 mmol) in EtOH (70 mL) è stata raffreddata a 0°C e trattata con $NaBH_4$ (2,11 g, 55,8 mmol) aggiunto a piccole porzioni nel corso di 10 min. Dopo 10 min. a 0°C, il bagno di raffreddamento è stato rimosso, e la miscela di reazione è stata agitata a 70°C per 1 h. La miscela raffreddata è stata poi spenta con NH_4Cl acquoso saturo (15 mL) e agitata per altri 20 min. prima di estrarla con etil acetato (100 mL). La fase organica è stata lavata con salamoia, essiccata su $MgSO_4$ e concentrata, dando un solido marroncino che è stato triturato in Et_2O, dando il prodotto sotto forma di una polvere bianca (1,20 g, 67%). LCMS (APCI): calc. per $C_9H_9N_2OS$ $[M+H]^+$ m/z 193,04, trovato 193,1. ^1H RMN (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).

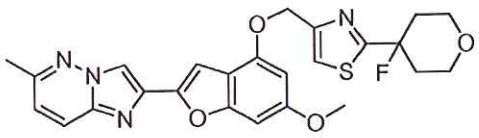
Esempio 211. 4-(((6-Metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-6]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)-2-(piridin-4-il)tiazolo



Il composto del titolo è stato preparato secondo il metodo generale descritto nell'Esempio 36. Il prodotto grezzo è stato purificato su ISCO attraverso una colonna REDISEP® da 12 g (MeOH da 0 a 15%-DCM), e la polvere gialla ottenuta è stata sospesa in CH_3CN, sonicata, filtrata ed essiccata, dando il composto del titolo sotto forma di un solido di colore giallo pallido (0,079 g, 71%). LC (Metodo A): 2,392 min. LCMS (APCI): calc. per $C_{25}H_{20}N_5O_3S$ $[M+H]^+$ m/z 470,12, trovato 470,2. ^1H RMN ($CDCl_3$, 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).

Esempio 212

2-(4-Fluorotetraidro-2H-piran-4-il)-4-(((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazolo



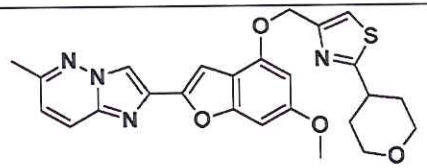
Ad una soluzione sotto azoto di 6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-olo (Esempio 203B, 0,0285 g, 0,096 mmol) e 4-(bromometil)-2-(4-fluorotetraidro-2H-piran-4-il)tiazolo (Esempio 119C, 0,027 g, 0,096 mmol) in DMF (2 mL) è stato aggiunto carbonato di potassio (0,0306 g, 0,222 mmol), e la miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 2,5 h. La miscela di reazione grezza è stata poi diluita con diclorometano, lavata con acqua e salamoia, essiccata su $MgSO_4$, filtrata e concentrata. Il residuo grezzo ottenuto è stato purificato via cromatografia in colonna (Isco, cartuccia da 12 g) con un gradiente di eluizione di etil acetato in diclorometano (da 0 a 100%). Il prodotto ottenuto dalla cromatografia in colonna è stata triturato in etanolo, e il solido è

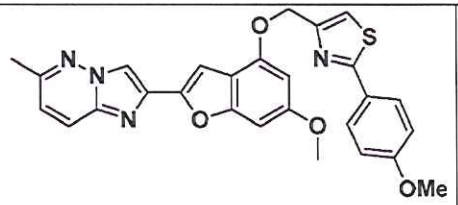
stato raccolto mediante filtrazione ed essiccato sotto vuoto, dando il composto del titolo puro (0,034 g, 71%). LC (Metodo A): 2,306 min. HRMS(ESI): calc. per $C_{25}H_{24}FN_4O_4S$ $[M+H]^+$ m/z 495,1502, trovato 495,1797. ^1H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 2,03-2,15 (m, 2H), 2,18-2,40 (m, 2H), 2,54 (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).

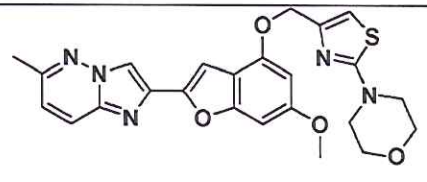
Esempi da 213 a 242

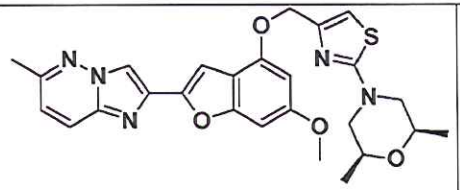
I seguenti Esempi aggiuntivi sono stati preparati, isolati e caratterizzati secondo i metodi divulgati di sopra.

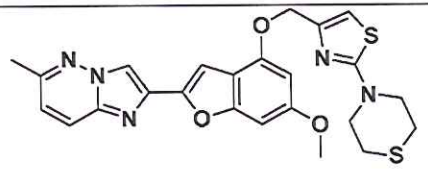
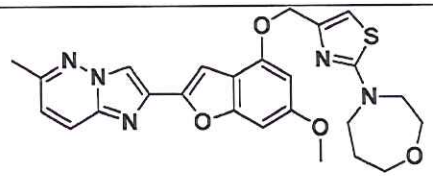
Es.	Struttura	Formula	$[M+H]^+$ calc., m/z	Tempo di ritenzione HPLC (min.) / Metodo	LCMS $[M+H]^+$, m/z	RMN

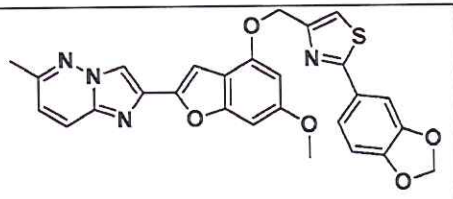
213		$C_{25}H_{24}N_4O_4S$	477,1591	2,179 / A	477,1643	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86 - 2,0 (m, 2H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 3,28 (tt, J=11,7, 3,91 Hz, 1H), 3,57 (tt, J=11,7, 2,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,05 - 4,15 (m, 2H), 5,32 (d, J=1,17 Hz, 2H), 6,45 (d, J=1,96 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=1,96, 0,78 Hz, 1H), 6,94 (d, J=9,39 Hz, 1H), 7,29 (s largo, 1H), 7,33 (d, J=0,78 Hz, 1H), 7,82 (d, J=9,39 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

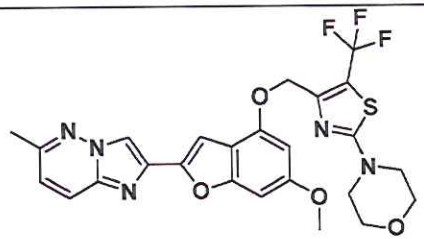
214		$C_{27}H_{22}N_4O_4S$	499,1435	2,402 / A	499,1487	^{1}H RMN ($CDCl_3$) ppm: 2,57 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 6,46 (d, J=1,92 Hz, 1H), 6,74 (d largo, 1H), 6,91 (d, J=9,3 Hz, 1H), 6,95 (d largo, J=8,9 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,89 (d largo, J=8,9 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H).

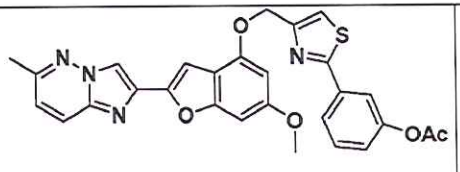
215		$C_{24}H_{23}N_5O_4S$	478,1544	2,446 / A	478,1565	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2,57 (s, 3H), 3,45 - 3,49 (m, 4H), 3,80 - 3,83 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,42 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,72 (d largo, 1H), 6,91 (d, J=9,46 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,46 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

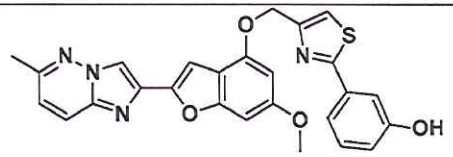
216		$C_{26}H_{27}N_5O_4S$	506,1857	2,479 / A	506,1874	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,75 (d largo, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 - 3,83 (m, 4H), 2,76 (dd, J=12,7, 11,2 Hz, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,2 Hz, 6H)

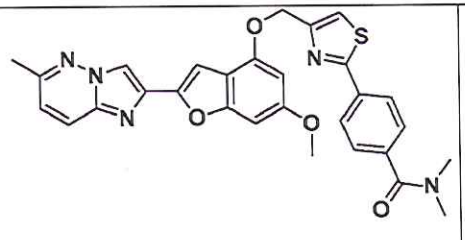
217		$C_{24}H_{23}FN_5O_3S_2$	494,1315	2,487 / A	494,1451	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 8,06 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,09 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,73 (d largo, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,47 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,89 - 3,97 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 2,75- 2,80 (m, 4H), 2,64 (s, 3H).
218		$C_{25}H_{25}N_5O_4S$	492,17	2,386 / A	492,1727	^{1}H RMN (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 (d largo, 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.its (m, 2H).

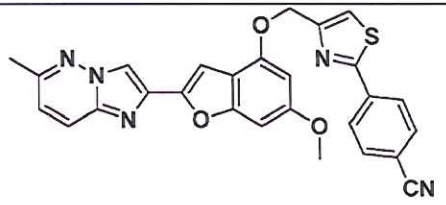
219		$C_{27}H_{20}N_4O_5S$	513,1227	2,574 / A	513,1281	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,31 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,89 (d largo, 1H), 6,67 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

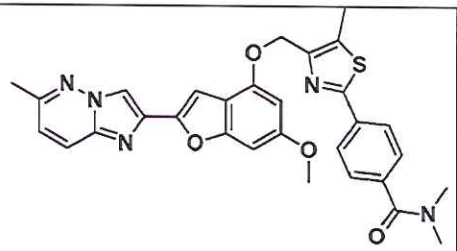
220		$C_{25}H_{22}F_3N_5O_4S$	546,1417	2,521 / A	546,1435	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,93 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,80 - 3,85 (m, 4H), 3,49 - 3,56 (m, 4H), 2,59 (s, 3H).

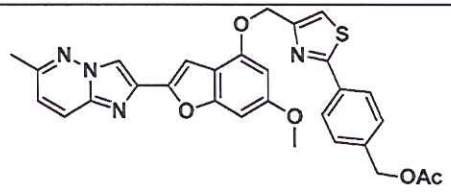
221		$C_{28}H_{22}N_4O_5S$	527,1384	2,513 / A	527,0872	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,73 - 7,77 (m, 1H), 7,47 (t largo, J=7,8 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,77 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

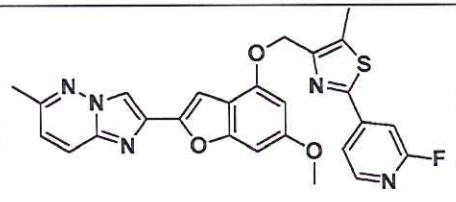
222		$C_{26}H_{20}N_4O_4S$	485,1278	2,441 / A	485,1284	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,02 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,93 (m, 2H), 6,67 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

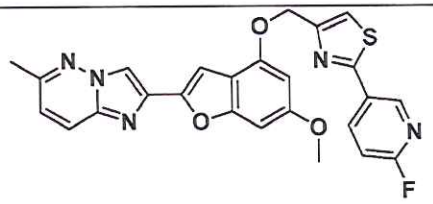
223		$C_{29}H_{25}N_5O_4S$	540,17	2,527 / A	540,1686	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,77 (d largo, 1H), 6,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (s largo, 3H), 3,02 (s largo, 3H), 2,60 (s, 3H).

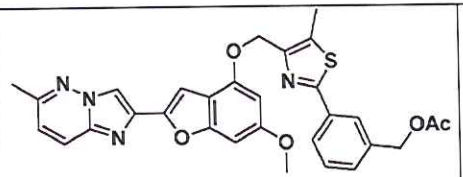
224		$C_{27}H_{19}N_5O_3S$	494,1281	2,556 / A	494,1298	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 7,83 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (d, J=0,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,78 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

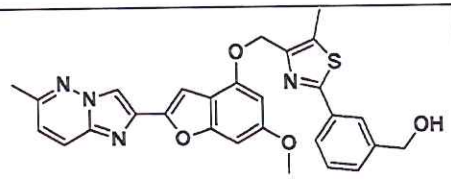
225		$C_{30}H_{27}N_5O_4S$	554,1857	2. / A	554,1865	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,76 (s largo, 1H), 6,58 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,14 (s largo, 3H), 3,02 (s largo, 3H), 2,59 (s, 6H).

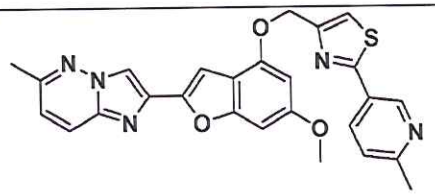
226		$C_{29}H_{24}N_4O_5S$	541,154	2,585 / A	541,1537	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,20 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,77 (d largo, 1H), 6,49 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

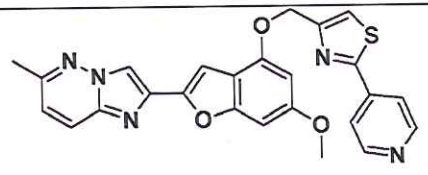
227		$C_{26}H_{20}FN_5O_3S$	502,1344	2,299 / A	502,1344	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,29 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,45 (s largo, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,94 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,77 (s largo, 1H), 6,56 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

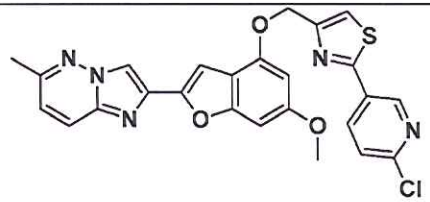
228		$C_{25}H_{18}FN_5O_3S$	488,1187	2,249 / A	488,1189	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,81 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,40 (ddd, J=8,6, 7,4, 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (s largo, 1H), 7,05 (dd, J=8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,95 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,78 (d largo, 1H), 6,49 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H)

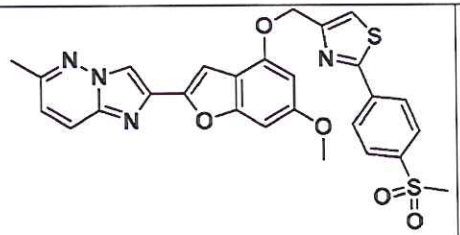
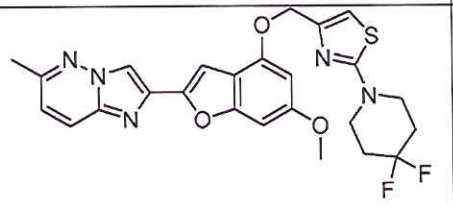
229		$C_{30}H_{26}N_4O_5S$	555,1697	2,573 / A	555,1717	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,18 (s, 1H), 7,94 (s largo, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,82 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,93 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,76 (d largo, 1H), 6,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

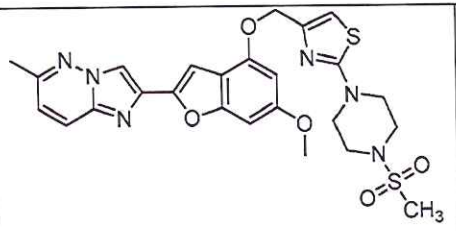
230		$C_{28}H_{24}N_4O_4S$	513,1591	2,472 / A	513,1593	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d largo, J=7,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,89 (s largo, 1H), 6,71 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,34 (t, J=5,5 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,57 (d, J=5,5 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

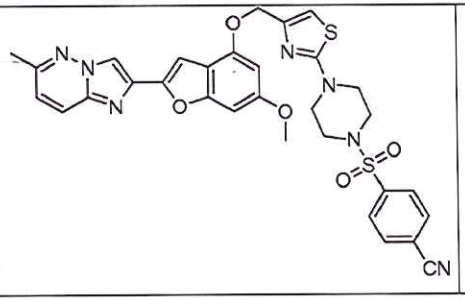
231		$C_{26}H_{21}N_5O_3S$	484,1438	2,111 / A	484,1446	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 9,07 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,16 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,43 (s largo, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,94 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J=0,8 Hz, 1H), 6,49 (d, J=0,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

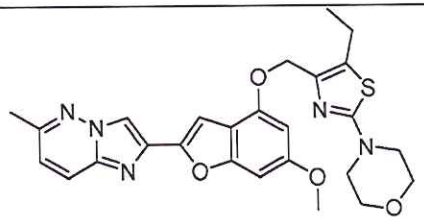
232		$C_{25}H_{19}N_5O_3S$	470,1281	2,127 / A	470,1285	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,68 - 8,80 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, J=9,4 Hz,1H), 6,78 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

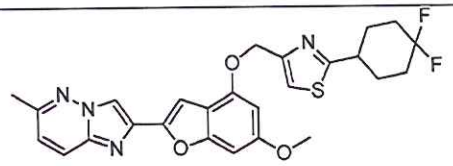
233		$C_{25}H_{18}ClN_5O_3S$	504,0892	2,355 / A	504,0892	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,97 (d, J=2,3 Hz, 1H), 8,25 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,95 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,78 (d largo, 1H), 6,48 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

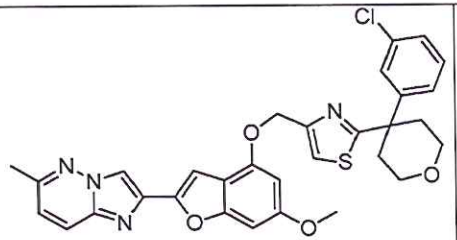
234		$C_{27}H_{22}N_4O_5S_2$	547,1104	2,250 / A	547,1126	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 8,17 - 8,21 (m, 3H), 8,04 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,52 (s largo, 1H), 7,36 (s, 1H), 6,95 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,78 (d largo, 1H), 6,49 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).
235		$C_{25}H_{23}F_2N_5O_3S$	512,149	2,339 / A	512,2	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

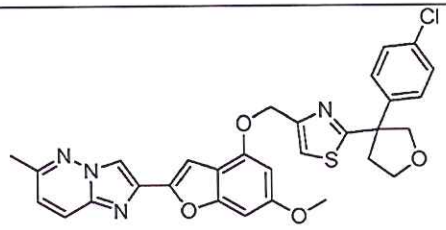
236		$C_{25}H_{26}N_6O_5S_2$	555,1484	2,205 / C	555,1492	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,27 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,59 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,51 - 3,59 (m, 4H), 3,22 - 3,29 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,54 (s, 3H).

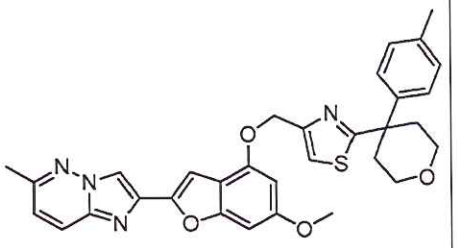
237		$C_{31}H_nN_7O_5S_2$	642,1593	2,344 / C	642,1605	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ ppm: 8,17 (s, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 5H), 7,65 (s largo, 1H), 7,18 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,42 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,84 - 3,88 (m, 3H), 3,64 - 3,70 (m, 4H), 3,20 - 3,25 (m, 4H), 2,67 (s, 3H).

238		$C_{26}H_{27}N_5O_4S$	506,1862	2,214 / C	506,1864	^{1}H RMN ($CDCl_3$, 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).

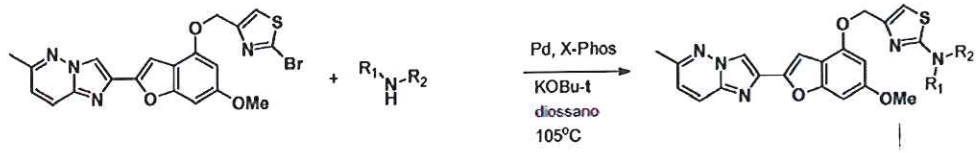
239		$C_{26}H_{24}F_2N_4O_3S$	511,1615	2,509/ F	511,1652	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,26 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J=9,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J=0,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J=1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,19-1,92 (m, 6H), 1,77 (m, 2H).

240		$C_{31}H_{27}ClN_4O_4S$	587,1520	2,009/ F	587,1564	^{1}H RMN (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		$C_{30}H_{25}ClN_4O_4S$	573,1363	2,564/ F	573,1397	^{1}H RMN (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).

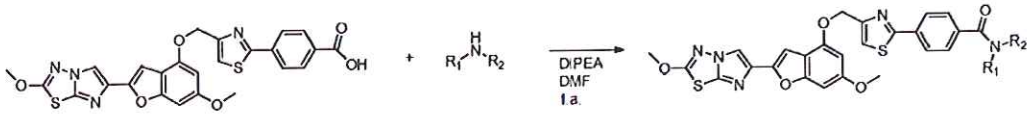
242		$C_{32}H_{30}N_4O_4S$	567,2066	2,622/ F	567,2117	^{1}H RMN (DMSO-d_6, 400 MHz) δ ppm: 8,54 (s, 1H), 8,01 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, J=9,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 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).

Gli Esempi da 243 a 286 vengono preparati secondo la seguente procedura:



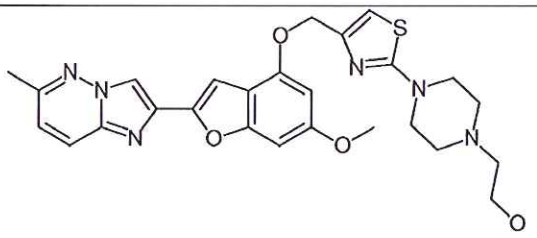
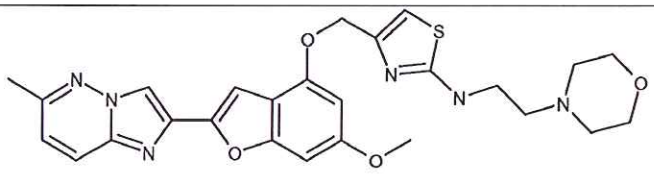
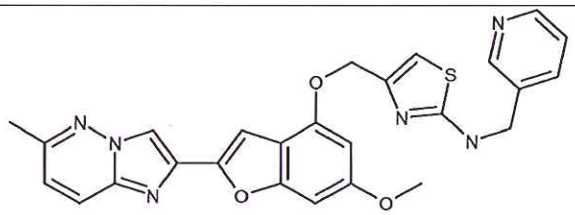
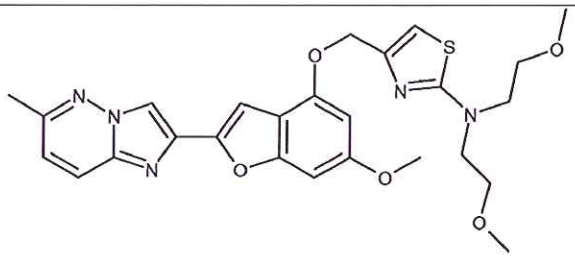
In una provetta Wheaton (16 x 100 mm) contenente un'ammina (0,108 mmol) e una barra agitatrice è stato aggiunto 2-bromo-4-(((6-metossi-2-(6-metilimidazo[1,2-b]piridazin-2-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazolo (Esempio 205, 15 mg, 0,031 mmol) in diossano (0,6 mL). Alla soluzione sono stati poi aggiunti butossido di potassio (8,1 mg, 72 µmol) e un addotto di palladio-cloro(2-dicicloesilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)[2-(2-amminoetil)fenil]palladio(II) metil-t-butil etere (2,1 mg, 2,9 µmol). Tutte le provette sono state tappate e riscaldate a 105°C per una notte su un blocco riscaldante. Tutti i campioni sono stati essiccata con una corrente di azoto, dissolti in DMF (1,0 mL), filtrati con un filtro di PVDF Whatman da 0,45 µm, e purificati via HPLC preparativa.

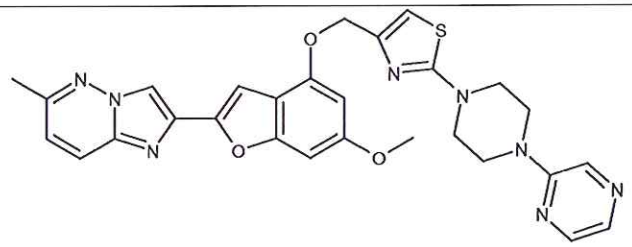
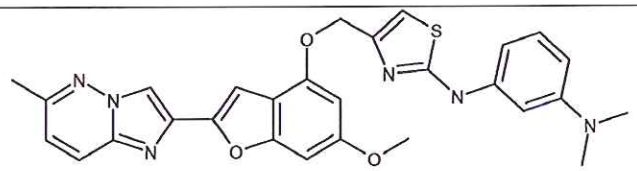
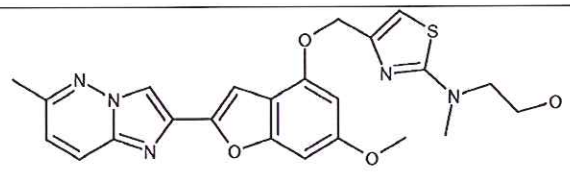
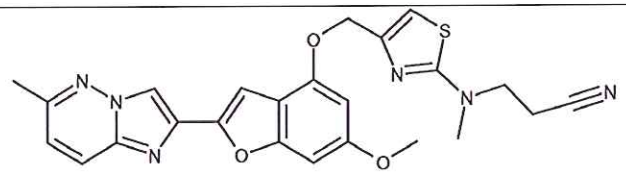
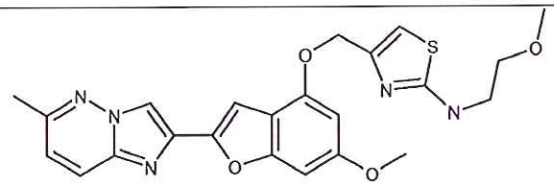
Gli Esempi da 287 a 317 vengono preparati secondo la seguente procedura:

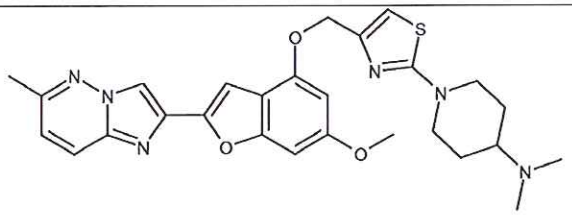
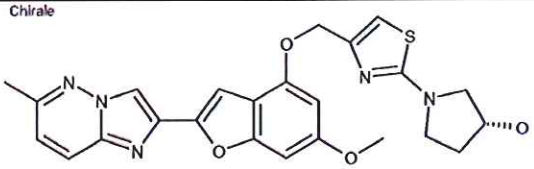
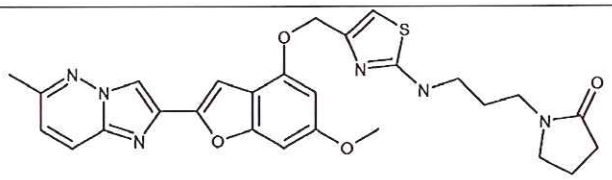
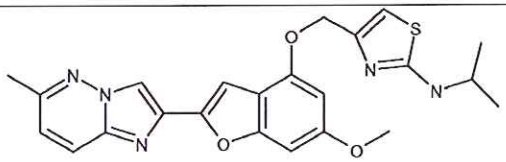
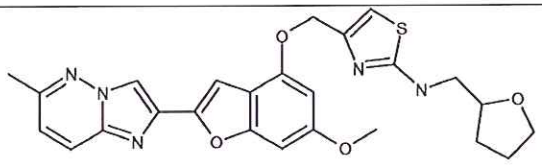
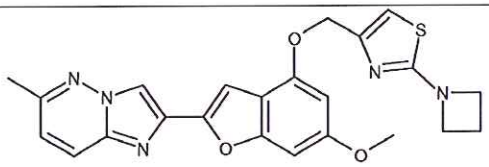


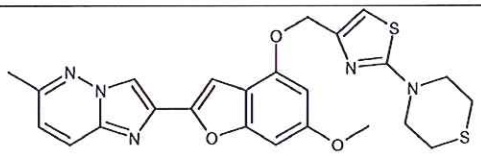
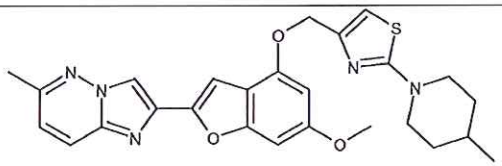
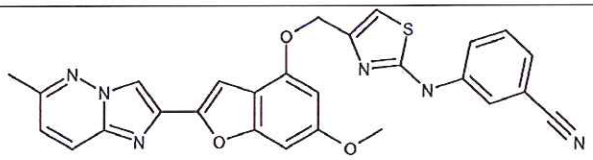
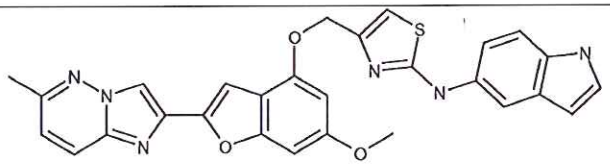
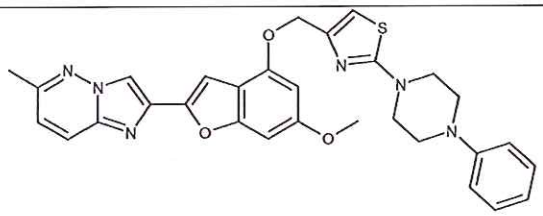
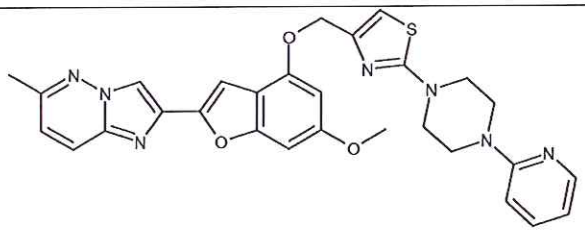
In una provetta Wheaton (16 x 100 mm), una soluzione di acido 4-(4-(((6-metossi-2-(2-metossiimidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-6-il)benzofuran-4-il)ossi)metil)tiazol-2-il)benzoico (Esempio 39D, 10,5 mg, 20 µmol) in DMF (0,6 mL) è stata addizionata con HATU (9,71 mg, 26 nmol) e DIPEA (14 µl, 79 nmol). Dopo aver agitato la miscela a t.a. per 5 minuti, è stata aggiunta la soluzione dell'ammina (200 µmol) in DMF, e la provetta è stata tappata e scossa per 2 ore a t.a. La miscela di reazione grezza è stata purificata via HPLC preparativa.

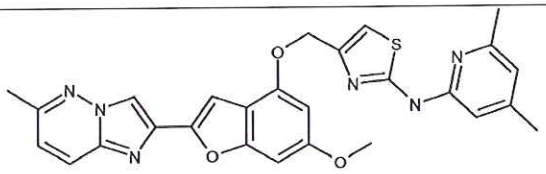
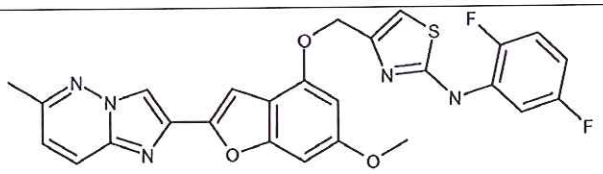
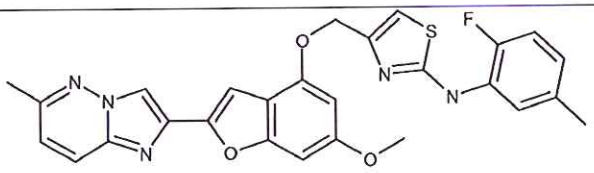
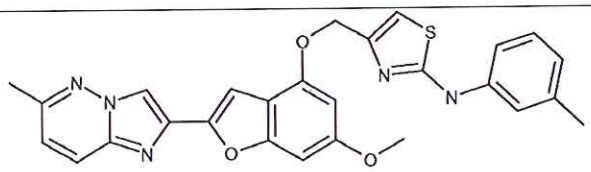
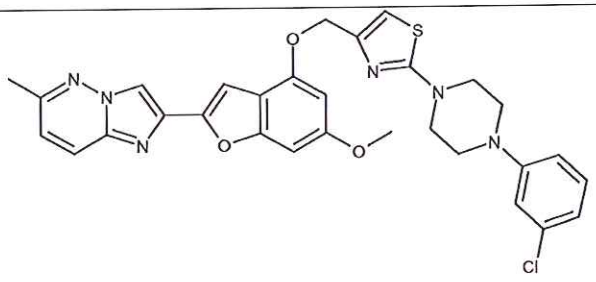
Nelle strutture riportate sotto per gli Esempi da 243 a 317, il simbolo "-O" attaccato ad un atomo di carbonio serve ad indicare un gruppo "-OH". In maniera simile, nelle strutture riportate sotto per gli Esempi da 243 a 317, il simbolo "N" attaccato ad un atomo di carbonio serve ad indicare una porzione "NH".

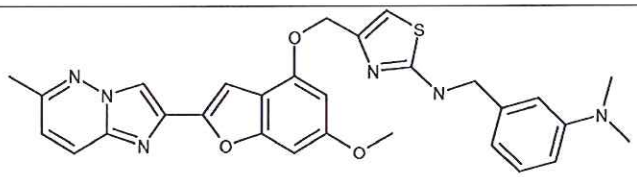
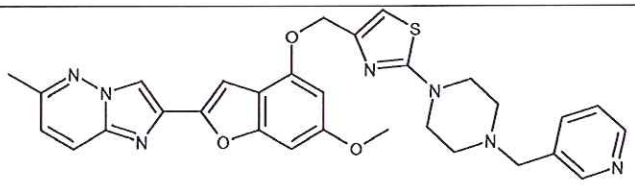
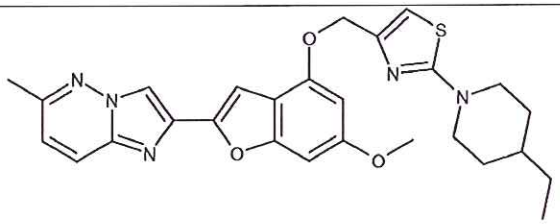
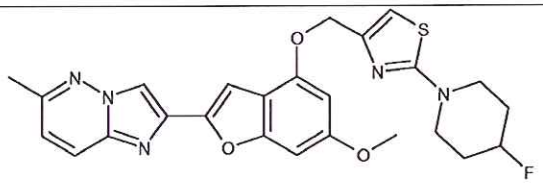
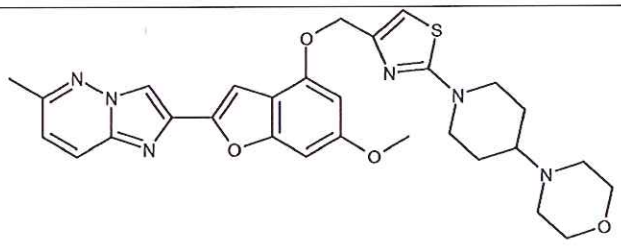
Es.	Struttura	Peso formula	LCMS [M+H]$^+$, m/z	Tempo rit. HPLC (min.)	Metodo HPLC
243		520,61	521,23	2,50	G
244		520,61	521,23	4,12	G
245		498,57	499,19	2,64	H
246		523,61	524,24	3,03	G

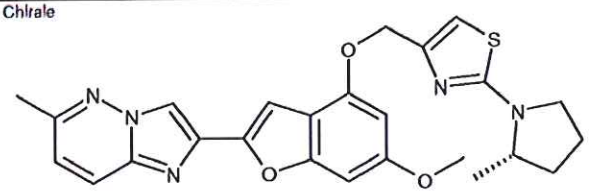
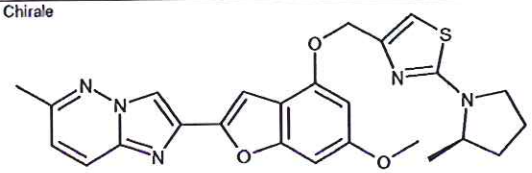
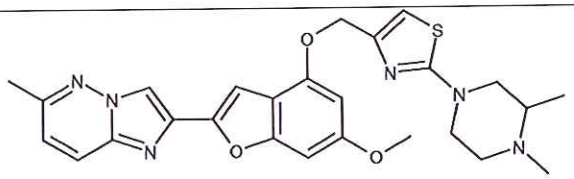
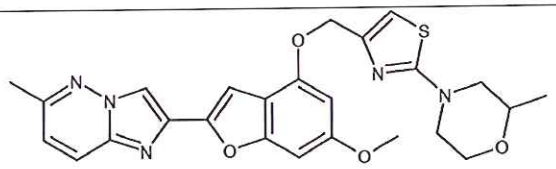
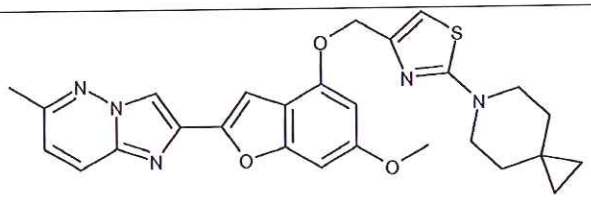
247		554,63	553,34	4,45	G
248		526,62	527,23	4,60	G
249		465,53	466,18	4,13	G
250		474,54	475,17	4,12	G
251		465,53	466,14	4,12	G

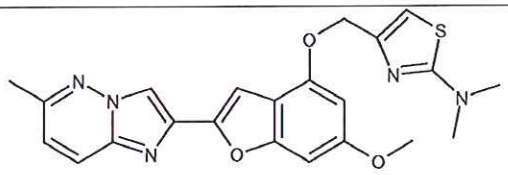
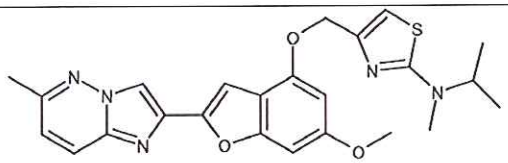
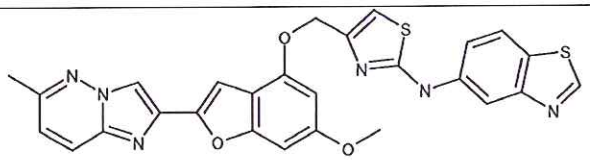
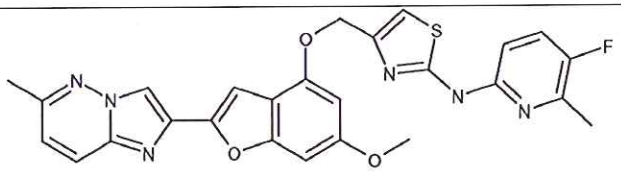
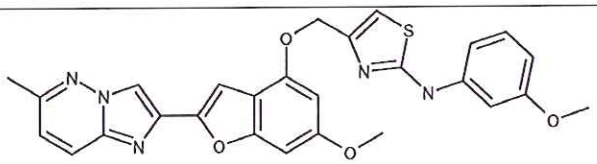
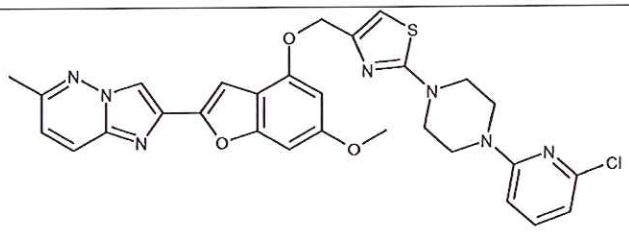
252		518,64	519,26	2,36	H
253	Chirale 	477,54	478,22	4,10	G
254		532,62	533,23	4,11	G
255		449,53	450,19	3,08	H
256		491,57	492,20	4,26	G
257		447,52	448,02	2,96	H

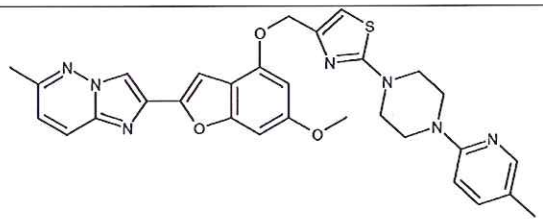
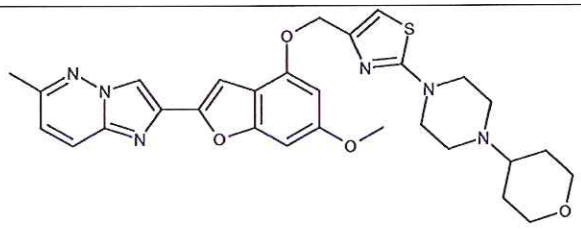
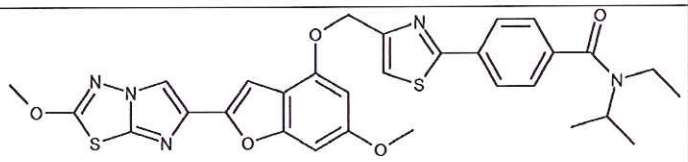
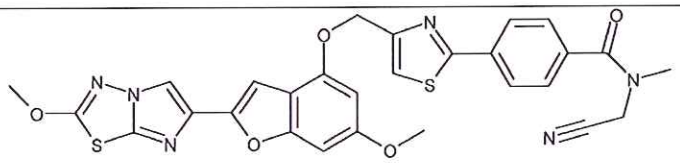
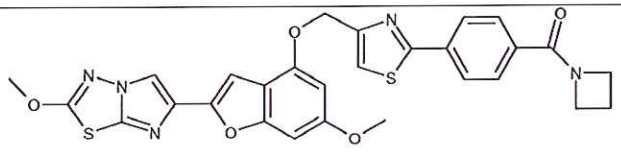
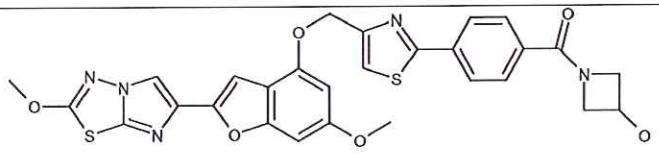
258		493,61	494,21	3,15	H
259		489,60	490,26	4,74	G
260		508,56	509,21	3,14	H
261		522,59	523,20	2,96	H
262		552,66	553,03	3,54	H
263		553,64	554,01	3,27	H

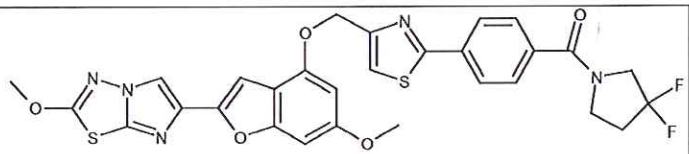
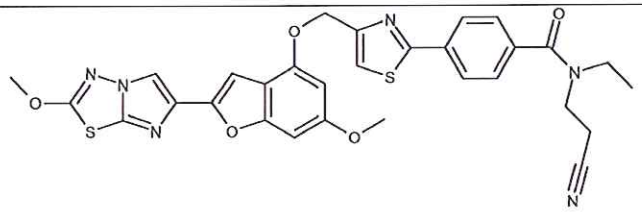
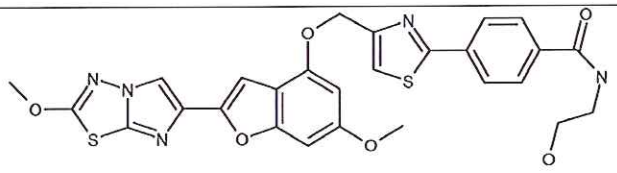
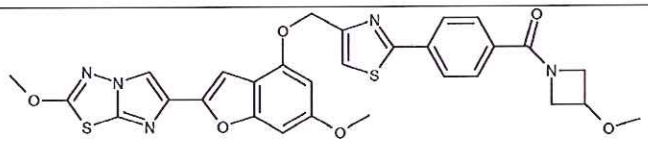
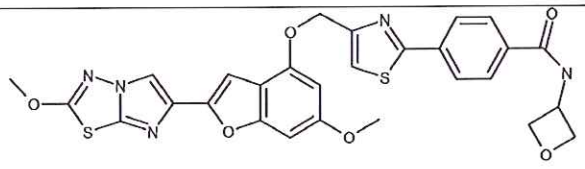
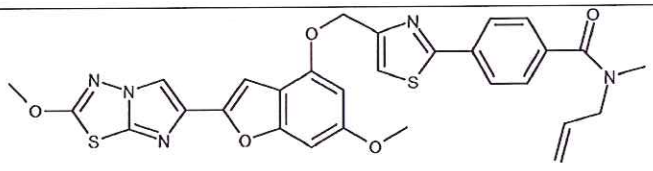
264		512,59	513,26	4,73	G
265		519,53	520,19	3,33	H
266		515,57	516,23	3,36	H
267		497,58	498,22	4,59	G
268		587,10	587,17	3,68	H

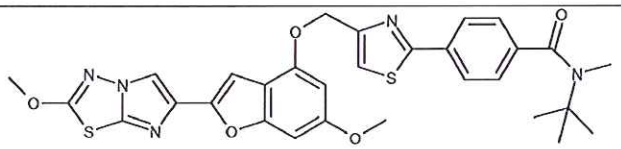
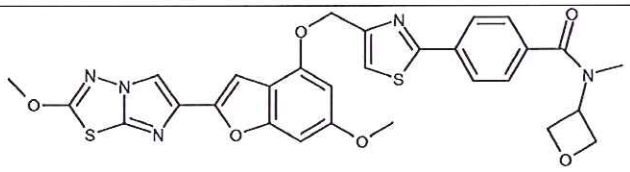
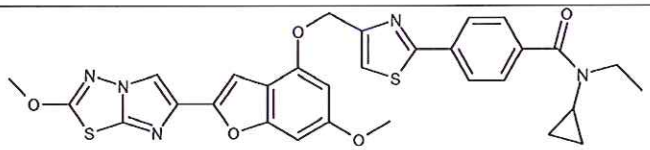
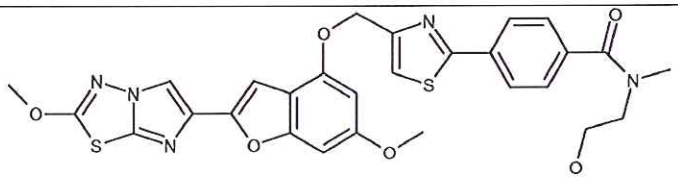
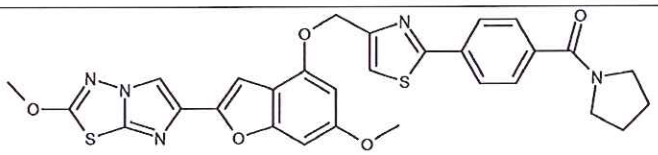
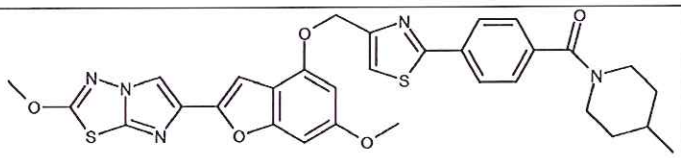
269		540,65	541,27	3,22	H
270		567,67	568,26	2,86	H
271		503,63	504,05	3,74	H
272		493,56	494,24	3,11	H
273		560,68	561,02	2,77	H

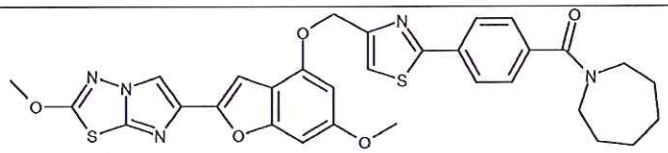
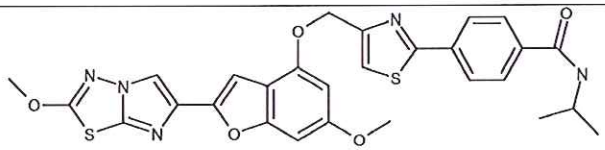
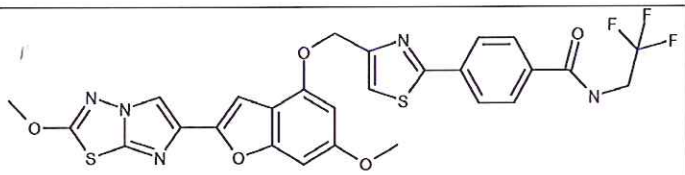
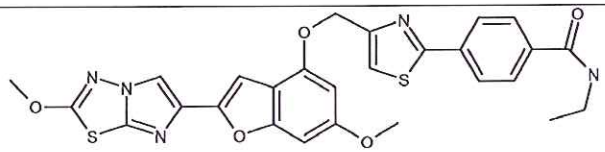
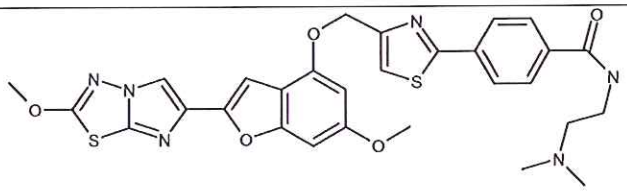
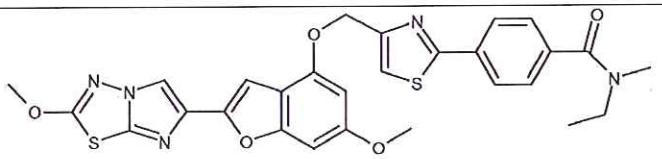
274	Chirale 	475,57	476,04	3,31	H
275	Chirale 	475,57	476,06	3,31	H
276		504,61	505,24	4,34	G
277		491,57	492,22	4,38	G
278		501,61	502,24	3,52	H

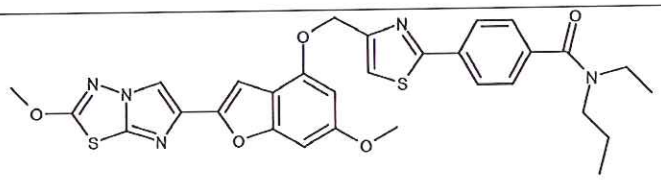
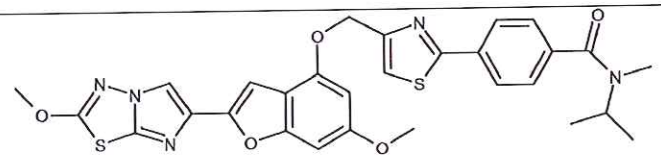
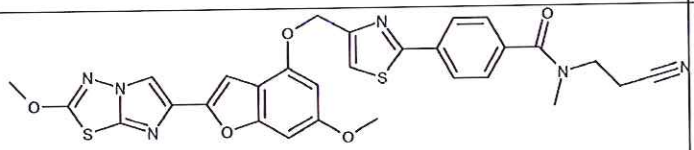
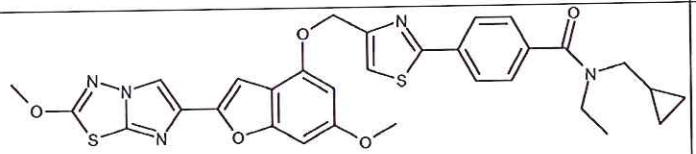
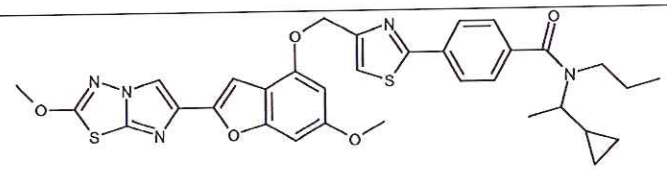
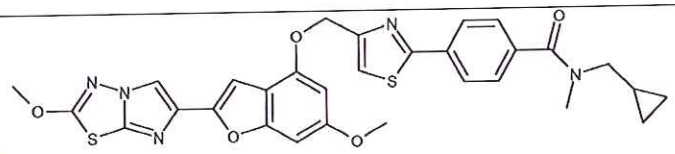
279		435,51	436,21	2,88	H
280		463,56	464,06	3,30	H
281		540,63	541,16	4,37	G
282		516,56	517,18	4,65	G
283		513,58	514,21	3,17	H
284		588,09	587,96	3,62	H

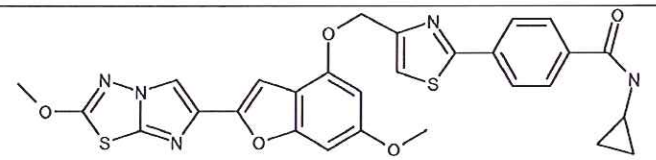
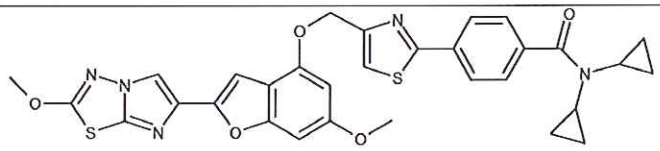
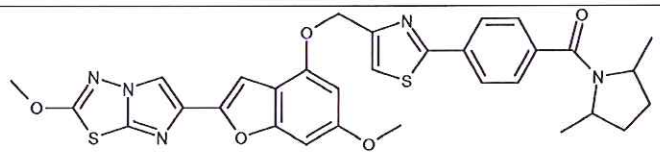
285		567,67	568,24	4,60	G
286		560,68	561,28	2,77	H
287		603,723	604,4	3,38	H
288		586,6521	587,4	3,04	H
289		573,6533	574,4	3,00	H
290		589,6527	590,4	4,06	G

291		623,6611	624,5	4,31	G
292		614,7059	615,5	4,17	G
293		577,6417	578,4	4,05	G
294		603,6796	604,4	4,24	G
295		589,6527	590,5	3,87	G
296		587,6802	588,4	4,36	G

297		603,723	604,5	4,52	G
298		603,6796	604,4	4,13	G
299		601,7071	602,5	4,43	G
300		591,6686	592,5	4,09	G
301		587,6802	588,7	4,42	G
302		615,734	616,4	4,53	G

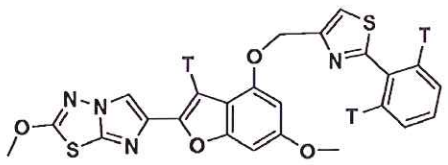
303		615,734	616,4	4,50	G
304		575,6692	576,4	4,28	G
305		615,6137	616,5	4,35	G
306		561,6423	562,4	4,20	G
307		604,7108	605,5	4,04	G
308		575,6692	576,4	4,27	G

309		603,723	604,5	4,54	G
310		589,6961	590,5	4,37	G
311		714,7029	601,5	4,12	G
312		615,734	616,4	4,53	G
313		643,7877	644,4	4,68	G
314		601,7071	602,3	4,45	G

315		573,6533	574,3	4,26	G
316		613,7181	614,4	4,45	G
317		615,734	616,3	4,50	G

Esempio 318

2-Metossi-6-(6-metossi-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo marcato con trizio



Una beuta per Trisorber munita di barra agitatrice è stata caricata con 2-metossi-6-(6-metossi-4-((2-feniltiazol-4-il)metossi)benzofuran-2-il)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolo (Esempio 3, 0,50 mg, 1,02 nmol) e catalizzatore di Crabtree (((SP-4)tris(cicloesil)fosfano[(1-2-η:5-6-η)-ciclootta-1,5-diene]piridina-iridio esafluorurofosfato) (2,3 mg, 2,86 μmol). A questa miscela è stato aggiunto CH_2Cl_2 (0,50 ml) attraverso una siringa. La beuta è stata attaccata al Trisorber e sottoposta a cicli di congelamento, pompaggio e scongelamento per rimuovere i gas dissolti. Alla miscela di reazione sono stati aggiunti 1,0 Ci di gas trizio, e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente. Dopo 18 h, il CH_2Cl_2 è stato rimosso mediante rotoevaporazione. Il prodotto grezzo è stato dissolto in etanolo, e il trizio labile è stato

scambiato durante la rimozione dell'etanolo mediante rotoevaporazione. Questo processo è stato ripetuto altre due volte. Il prodotto grezzo è stato dissolto in 5,0 ml di etanolo. Un'aliquota della miscela grezza (20 µl) è stata diluita in 5,0 ml di etanolo. Un'aliquota da 20 µl di questa soluzione diluita è stata contata mediante conteggio in scintillazione liquida, e mostrava la presenza di 207 mCi di materiale triziato. Un'analisi via HPLC (HPLC AGILENT® 1100 con rilevatore radiochimico BetaRam, colonna = PHENOMENEX® Luna, 5 µm C18(2), 250 X 4,6 mm, fase mobile A = acqua 100:TFA 1, fase mobile B = acetonitrile 1000:TFA 1; gradiente = 0 min. - B 90%, 8 min. - B 90%, 15 min. - B 100%, portata = 1,0 ml/min.) mostrava che la miscela grezza di prodotti conteneva 8,5% del prodotto desiderato (tempo di ritenzione = 6,4 min.). Il prodotto grezzo è stato purificato via HPLC semi-preparativa (HPLC AGILENT® 1100, colonna = PHENOMENEX® Luna, 5 µm C18(2), 10 X 250 mm, fase mobile A = CH_3CN 700:acqua 300 con TFA 0,1%, fase mobile B = MeOH, gradiente = 0 min. - A 100%, 25 min. - A 100%, 30 min. - B 100%, portata = 4,0 ml/min., rilevamento UV a 305 nm. Le frazioni contenenti il prodotto con tempi di ritenzione tra 20,2 e 23,5 min. sono state raccolte. Le frazioni raccolte sono state raggruppate, e il solvente è stato rimosso mediante rotoevaporazione. Il prodotto risultante è stato dissolto in 8,5 ml di etanolo:acqua 90:10, producendo una soluzione 1,0 mCi/ml, 8,5 mCi in totale. Un'analisi via HPLC/Rad (sistema HPLC AGILENT® 1100, colonna = PHENOMENEX® Luna, 5 µm C18(2), 4,6 X 150 mm, fase mobile A = acqua 1000:TFA 1, fase mobile D = acetonitrile; gradiente = 0 min. - D 65%, 20 min. - D 65%, 25 min. - D 100%, 35 min. - D 100%, portata = 1,2 ml/min.; rilevamento UV a 305 nm, tempo di ritenzione = 11,95 min.) mostrava che la purezza radiochimica era 99,74%. Un'analisi via LC/MS (ione +) mostrava m/z =491/492/493/494/495/486/497/498/499. L'attività specifica è stata determinata via LC/MS per confronto con l'analisi in LC/MS dell'Esempio 3 non marcato, ed era 42,5 Ci/mmol. ^{3}H-RMN (320 MHz, DMSO-D_6) δ 8,02 (s, T), 7,09 (s, T).

BIOLOGIA

Il termine "antagonista di PAR4" indica un inibitore dell'aggregazione piastrinica che lega PAR4 ed inibisce il taglio e/o la segnalazione di PAR4. Tipicamente, l'attività di PAR4 viene ridotta in maniera dose-dipendente di almeno 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% rispetto a tale attività in una cellula di controllo. La cellula di controllo è una cellula che non è stata trattata con il composto. L'attività di PAR4 viene determinata attraverso qualsiasi metodo standard nel ramo, tra cui quelli qui descritti (ad esempio mobilizzazione del calcio in cellule che

esprimono PAR4, aggregazione piastrinica, saggi di attivazione piastrinica che misurano, ad esempio, la mobilizzazione del calcio, la p-selectina o il rilascio di CD40L, o modelli di trombosi ed emostasi). Il termine "antagonista di PAR4" comprende anche un composto che inibisce sia PAR1 che PAR4.

È anche desiderabile individuare composti con caratteristiche vantaggiose e migliorate rispetto agli agenti antipiastrinici noti in una o più delle seguenti categorie, le quali vengono date a titolo d'esempio e senza alcun intento limitativo: (a) proprietà farmacocinetiche, tra cui biodisponibilità orale, emivita e clearance; (b) proprietà farmacologiche; (c) requisiti di dosaggio; (d) fattori che riducono le caratteristiche di concentrazione da picco a valle nel sangue; (e) fattori che aumentano la concentrazione del farmaco attivo a livello di recettore; (f) fattori che riducono la propensione ad interazioni cliniche farmaco-farmaco; (g) fattori che diminuiscono il rischio di effetti collaterali avversi, inclusa la selettività contro altri bersagli biologici; (h) un indice terapeutico migliorato con una minore propensione all'emorragia; e (i) fattori che migliorano i costi di produzione o la fattibilità.

Nel presente contesto, il termine "composto" intende una sostanza chimica esistente in natura o di derivazione artificiale. I composti possono comprendere, ad esempio, peptidi, polipeptidi, molecole organiche sintetiche, molecole organiche esistenti in natura, molecole di acido nucleico, molecole di acido peptidonucleico, e loro componenti e derivati.

Nel presente contesto, il termine "paziente" comprende tutte le specie di mammiferi.

Nel presente contesto, il termine "soggetto" identifica qualsiasi organismo umano o non umano che potrà trarre potenzialmente beneficio dal trattamento con un antagonista di PAR4. I soggetti esemplificativi comprendono esseri umani di ogni età con fattori di rischio per malattie cardiovascolari, o pazienti che hanno già sperimentato un episodio di malattia cardiovascolare. I fattori di rischio comuni comprendono, ma senza limitazioni, età, sesso maschile, ipertensione, fumo o storia di fumo, elevazione dei trigliceridi, ed elevazione del colesterolo totale o del colesterolo LDL.

In alcune forme esecutive, il soggetto è una specie che ha un duplice repertorio di recettori piastrinici PAR1/PAR4. Nel presente contesto, il termine "duplice repertorio di recettori piastrinici PAR1/PAR4" significa che un

soggetto esprime PAR1 e PAR4 nelle piastrine o nei loro precursori. I soggetti esemplificativi aventi un duplice repertorio di recettori piastrinici PAR1/PAR4 comprendono esseri umani, primati non umani e porcellini d'india.

In altre forme esecutive, il soggetto è una specie avente un duplice repertorio di recettori piastrinici PAR3/PAR4. Nel presente contesto, il termine "duplice repertorio di recettori piastrinici PAR3/PAR4" significa che un soggetto esprime PAR3 e PAR4 nelle piastrine o nei loro precursori. I soggetti esemplificativi aventi un duplice repertorio di recettori piastrinici PAR3/PAR4 comprendono roditori e conigli.

Nel presente contesto, i termini "trattare" o "trattamento" circoscrivono il trattamento di uno stato patologico in un mammifero, in particolare in un essere umano, e comprendono: (a) inibire lo stato patologico, ovvero arrestarne lo sviluppo; e/o (b) alleviare lo stato patologico, ovvero indurre la regressione dello stato patologico.

Nel presente contesto, i termini "profilassi" o "prevenzione" circoscrivono il trattamento preventivo di uno stato patologico subclinico in un mammifero, in particolare in un essere umano, che è finalizzato a ridurre il rischio di comparsa di uno stato patologico clinico. I pazienti vengono selezionati per la terapia preventiva in base a fattori che aumentano notoriamente il rischio di contrarre uno stato patologico clinico rispetto alla popolazione generale. Le terapie di "profilassi" possono essere suddivise in (a) prevenzione primaria e (b) prevenzione secondaria. La prevenzione primaria è definita come il trattamento di un soggetto che non ha ancora manifestato uno stato patologico clinico, mentre la prevenzione secondaria è definita come la prevenzione di un secondo evento dello stesso stato patologico clinico o di uno stato simile.

Nel presente contesto, il termine "riduzione del rischio" circoscrive le terapie che riducono l'incidenza di sviluppo di uno stato patologico clinico. Pertanto, le terapie di prevenzione primaria e secondaria sono esempi di riduzione del rischio.

Una "quantità terapeuticamente efficace" intende comprendere una quantità di un composto della presente invenzione che, quando somministrata da sola o in combinazione, è efficace per inibire e/o antagonizzare PAR4 e/o per prevenire o trattare i disturbi qui elencati. Quando applicato ad una combinazione, il termine identifica le quantità combinate degli ingredienti attivi che producono l'effetto profilattico o terapeutico, a prescindere dal fatto che la loro somministrazione avvenga in combinazione, in sequenza o simultaneamente.

Nel presente contesto, il termine "trombosi" identifica la formazione o la presenza di un trombo (pl. trombi) all'interno di un vaso sanguigno che può causare ischemia o infarto nei tessuti che vengono alimentati dal vaso. Nel presente contesto, il termine "embolia" identifica l'improvviso blocco di un'arteria con un coagulo o un materiale estraneo che è stato trasportato fino al suo sito di deposito dalla corrente sanguigna. Nel presente contesto, il termine "tromboembolia" identifica l'ostruzione di un vaso sanguigno con un materiale trombotico che è stato trasportato dal sito di origine attraverso il flusso sanguigno e che ostruisce un altro vaso. Il termine "disturbi tromboembolici" comporta sia i disturbi "trombotici" che i disturbi "embolici" (definiti sopra).

Nel presente contesto, il termine "disturbi tromboembolici" comprende disturbi tromboembolici cardiovascolari arteriosi, disturbi tromboembolici cardiovascolari venosi o cerebrovascolari, e disturbi tromboembolici nelle camere del cuore o nella circolazione periferica. Nel presente contesto, il termine "disturbi tromboembolici" comprende anche specifici disturbi selezionati da, ma senza limitazioni, angina instabile e altre sindromi coronariche acute, fibrillazione atriale, primo infarto del miocardio o infarto del miocardio ricorrente, morte ischemica improvvisa, attacco ischemico transitorio, ictus, aterosclerosi, arteriopatia occlusiva periferica, trombosi venosa, trombosi venosa profonda, tromboflebite, embolia arteriosa, trombosi arteriosa coronarica, trombosi arteriosa cerebrale, embolia cerebrale, embolia renale, embolia polmonare, e trombosi dovuta ad impianti, dispositivi o procedure medicali in cui il sangue è esposto ad una superficie artificiale che promuove la trombosi. Gli impianti o i dispositivi medicali comprendono, ma senza limitazioni: valvole protesiche, valvole artificiali, cateteri permanenti, stent, ossigenatori del sangue, shunt, luci di accesso vascolare, dispositivi di assistenza ventricolare, cuori o camere cardiache artificiali, e innesti di vasi. Le procedure comprendono, ma senza limitazioni: bypass cardiopolmonare, intervento coronarico percutaneo ed emodialisi. In un'altra forma esecutiva, il termine "disturbi tromboembolici" comprende sindrome coronarica acuta, ictus, trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce un composto di Formula (I) per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato da angina instabile, sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale, infarto del miocardio, attacco ischemico transitorio, ictus, aterosclerosi, arteriopatia occlusiva periferica, trombosi venosa, trombosi venosa profonda, tromboflebite, embolia arteriosa, trombosi

arteriosa coronarica, trombosi arteriosa cerebrale, embolia cerebrale, embolia renale, embolia polmonare, e trombosi dovuta ad impianti, dispositivi o procedure medicali in cui il sangue è esposto ad una superficie artificiale che promuove la trombosi. In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce un composto di Formula (I) per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato da sindrome coronarica acuta, ictus, trombosi venosa, fibrillazione atriale, e trombosi dovuta ad impianti e dispositivi medicali.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce un composto di Formula (I) per l'uso nella profilassi primaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato da angina instabile, sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale, infarto del miocardio, morte ischemica improvvisa, attacco ischemico transitorio, ictus, aterosclerosi, arteriopatia occlusiva periferica, trombosi venosa, trombosi venosa profonda, tromboflebite, embolia arteriosa, trombosi arteriosa coronarica, trombosi arteriosa cerebrale, embolia cerebrale, embolia renale, embolia polmonare, e trombosi dovuta ad impianti, dispositivi o procedure medicali in cui il sangue è esposto ad una superficie artificiale che promuove la trombosi. In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce un composto di Formula (I) per l'uso nella profilassi primaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato da sindrome coronarica acuta, ictus, trombosi venosa, e trombosi dovuta ad impianti e dispositivi medicali.

In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce un composto di Formula (I) per l'uso nella profilassi secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato da angina instabile, sindrome coronarica acuta, fibrillazione atriale, infarto del miocardio ricorrente, attacco ischemico transitorio, ictus, aterosclerosi, arteriopatia occlusiva periferica, trombosi venosa, trombosi venosa profonda, tromboflebite, embolia arteriosa, trombosi arteriosa coronarica, trombosi arteriosa cerebrale, embolia cerebrale, embolia renale, embolia polmonare, e trombosi dovuta ad impianti, dispositivi o procedure medicali in cui il sangue è esposto ad una superficie artificiale che promuove la trombosi. In un'altra forma esecutiva, la presente invenzione fornisce un composto di Formula (I) per l'uso nella profilassi secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato da sindrome coronarica acuta, ictus, fibrillazione atriale e trombosi venosa.

Nel presente contesto, il termine "ictus" identifica un ictus embolico o un ictus aterotrombotico dovuto ad una trombosi occlusiva nella carotide comune, nella carotide interna o nelle arterie intracerebrali.

Si noti che la trombosi comprende l'occlusione (ad esempio dopo un bypass) e la riocclusione di un vaso (ad esempio durante o dopo un'angioplastica coronarica transluminale percutanea). I disturbi tromboembolici possono discendere da condizioni tra cui, ma senza limitazioni, aterosclerosi, interventi chirurgici o complicanze chirurgiche, immobilizzazione prolungata, fibrillazione arteriosa, trombofilia congenita, cancro, diabete, effetti di medicazioni od ormoni, e complicanze in gravidanza.

I disturbi tromboembolici sono frequentemente associati ai pazienti affetti da aterosclerosi. I fattori di rischio per l'aterosclerosi comprendono, ma senza limitazioni, sesso maschile, età, ipertensione, dislipidemie e diabete mellito. I fattori di rischio per l'aterosclerosi sono allo stesso tempo fattori di rischio per le complicanze dell'aterosclerosi, ovvero per i disturbi tromboembolici.

In maniera simile, la fibrillazione arteriosa è frequentemente associata ai disturbi tromboembolici. I fattori di rischio per la fibrillazione arteriosa e i conseguenti disturbi tromboembolici comprendono malattie cardiovascolari, cardiopatia reumatica, malattia non reumatica della valvola mitralica, malattie cardiovascolari ipertensive, pneumopatia cronica e una varietà di anormalità cardiache eterogenee, e anche tireotossicosi.

Il diabete mellito è frequentemente associato all'aterosclerosi e alle malattie tromboemboliche. I fattori di rischio per il più comune tipo 2 comprendono, ma senza limitazioni, storia familiare, obesità, inattività fisica, razza/etnia, test pregresso di alterata glicemia a digiuno o di alterata tolleranza al glucosio, storia di diabete mellito gestazionale o parto di un "bambino macrosomico", ipertensione, colesterolo HDL basso, e sindrome dell'ovaio policistico.

La trombosi è stata associata ad una varietà di tipi di tumore, ad esempio cancro del pancreas, cancro della mammella, cancro del cervello, cancro del polmone, cancro dell'ovaio, cancro della prostata, tumori maligni gastrointestinali, e linfoma di Hodgkin o non Hodgkin. Studi recenti suggeriscono che la frequenza del cancro nei pazienti con trombosi riflette la frequenza di un particolare tipo di cancro nella popolazione generale (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)). Pertanto, i cancri più comuni che sono associati alla trombosi negli uomini sono i cancri della prostata, del colon-retto, del cervello e del polmone, e nelle donne sono i cancri della mammella, dell'ovaio e del polmone. Il tasso di tromboembolia venosa (VTE) osservato nei pazienti oncologici è significativo. I tassi di VTE variano a seconda del tipo di tumore, riflettendo con tutta probabilità la selezione della popolazione di pazienti. I pazienti oncologici a rischio di trombosi possono possedere uno qualsiasi o tutti i seguenti fattori di rischio: (i) stadio del cancro (ovvero la presenza di metastasi), (ii) presenza di cateteri venosi centrali, (iii) terapie chirurgiche e anti-cancro, chemioterapia inclusa, e (iv) ormoni e farmaci antiangiogenici. Pertanto, in presenza di tumori avanzati, è pratica clinica comune dosare i pazienti con eparina o con eparina di basso peso molecolare per prevenire i disturbi tromboembolici. Esistono numerose preparazioni di eparina di basso peso molecolare che sono state approvate dalla FDA per queste indicazioni.

Nel presente contesto, il termine "composizione farmaceutica" intende qualsiasi composizione che contiene almeno un agente terapeuticamente o biologicamente attivo e che è adatta per la somministrazione al paziente. Una qualsiasi di queste formulazioni può essere preparata attraverso metodi ben noti e accettati nel ramo. Vedere, ad esempio, Remington: The Science and Practice of pharmacy, 20ª Edizione, redattore Gennaro A. R., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (2000).

L'invenzione prevede di somministrare ad un soggetto una composizione farmaceutica che comprende un composto che si lega a PAR4 e che inibisce il taglio e/o la segnalazione di PAR4 (qui identificato come "antagonista di PAR4" o "composto terapeutico").

I composti di questa divulgazione possono essere somministrati in forme di dosaggio orale, come compresse, capsule (ciascuna comprendente formulazioni a rilascio prolungato o temporizzato), pillole, polveri, granuli, bevande, tinture, sospensioni, sciroppi ed emulsioni. I composti possono anche essere somministrati in forma endovenosa (bolo o infusione), intraperitoneale, sottocutanea o intramuscolare, in tutti i casi usando forme di dosaggio che sono ben note a coloro di competenza ordinaria nelle arti farmaceutiche. I composti possono essere somministrati da soli ma, generalmente, verranno somministrati insieme ad un trasportatore farmaceutico che verrà selezionato in base alla via di somministrazione scelta e alla pratica farmaceutica standard.

La dose preferita dell'antagonista di PAR4 è una dose biologicamente attiva. Una dose biologicamente attiva è una dose che inibirà il taglio e/o la segnalazione di PAR4 e che avrà un effetto anti-trombotico. Desiderabilmente, l'antagonista di PAR4 ha la capacità di ridurre l'attività di PAR4 di almeno 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% o più di 100% sotto i livelli di un controllo non trattato. I livelli di PAR4 nelle piastrine vengono misurati attraverso qualsiasi metodo noto nel ramo tra cui, ad esempio, saggio di legame al recettore, aggregazione piastrinica, saggi di attivazione piastrinica (ad esempio espressione della p-selectina in FACS), analisi Western blot o ELISA con l'uso di anticorpi sensibili al taglio di PAR4. In alternativa, l'attività biologica di PAR4 viene misurata valutando la segnalazione cellulare indotta da PAR4 (ad esempio mobilizzazione del calcio o altri saggi basati su secondi messaggeri).

In alcune forme esecutive, una quantità terapeuticamente efficace di un composto anti-PAR4 è preferibilmente minore di circa 100 mg/kg, 50 mg/kg, 10 mg/kg, 5 mg/kg, 1 mg/kg, o minore di 1 mg/kg. In una forma esecutiva più preferita, la quantità terapeuticamente efficace del composto anti-PAR4 è minore di 5 mg/kg. In una forma esecutiva preferita in assoluto, la quantità terapeuticamente efficace del composto anti-PAR4 è minore a 1 mg/kg. Come sapranno gli esperti del ramo, le dosi efficaci variano a seconda della via di somministrazione e degli eccipienti usati.

I composti di questa invenzione possono essere somministrati in forma intranasale, attraverso l'uso topico di veicoli intranasali adatti, o attraverso vie transdermiche con l'uso di cerotti cutanei transdermici. Quando la somministrazione avviene attraverso un sistema di distribuzione transdermica, la somministrazione del dosaggio sarà naturalmente continua, anziché intermittente, per tutto il regime di dosaggio.

I composti vengono tipicamente somministrati in miscela con diluenti, eccipienti o trasportatori farmaceutici adatti (qui identificati collettivamente come trasportatori farmaceutici) che vengono opportunamente selezionati in base alla forma di somministrazione voluta, ovvero compresse orali, capsule, bevande, sciroppi e simili, e in conformità alle pratiche farmaceutiche convenzionali.

Ad esempio, quando somministrato per via orale in forma di compressa o capsula, il componente farmaceutico attivo può essere combinato con un trasportatore orale, atossico, farmaceuticamente accettabile e inerte come lattosio, amido, saccarosio, glucosio, metilcellulosa, stearato di magnesio, fosfato dicalcico, solfato di calcio, mannitolo,

sorbitolo e simili; quando somministrati per via orale in forma liquida, i componenti farmaceutici orali possono essere combinati con qualsiasi trasportatore orale, atossico, farmaceuticamente accettabile e inerte come etanolo, glicerolo, acqua e simili. Inoltre, quando desiderato o necessario, è anche possibile aggiungere alla miscela adatti leganti, lubrificanti, agenti disintegranti e agenti coloranti. I leganti adatti comprendono amido, gelatina, zuccheri naturali, come glucosio o beta-lattosio, dolcificanti a base di mais, gomme naturali e sintetiche, come acacia, gomma adragante o alginato di sodio, carbossimetilcellulosa e polietilenglicole, cere e simili. I lubrificanti usati in queste forme di dosaggio comprendono oleato di sodio, stearato di sodio, stearato di magnesio, benzoato di sodio, acetato di sodio, cloruro di sodio e simili. I disintegranti comprendono, senza limitazioni, amido, metilcellulosa, agar, bentonite, gomma xantano e simili.

I composti della presente invenzione possono anche essere somministrati sotto forma di sistemi di distribuzione liposomiali, ad esempio piccole vescicole monolamellari, grandi vescicole monolamellari e vescicole multilamellari. I liposomi possono essere formati da una varietà di fosfolipidi, come colesterolo, stearilammina o fosfatidilcoline.

I composti della presente invenzione possono anche essere accoppiati a polimeri solubili che agiscono da trasportatori farmaceutici localizzabili. Tali polimeri possono comprendere polivinilpirrolidone, copolimeri di pirano, poliidrossipropilmetacrilammidefenolo, poliidrossietilaspartammidefenolo, o polietilenossido-polilisina sostituito con residui di palmitoile. I composti della presente invenzione possono anche essere accoppiati ad una classe di polimeri biodegradabili che sono utili per ottenere un rilascio controllato di un farmaco, ad esempio acido polilattico, acido poliglicolico, copolimeri di acido polilattico e poliglicolico, poli(caprolattone epsilon), acido poliidrossi butirrico, poliortoesteri, poliacetali, polidiidropirani, policianoacrilati, e copolimeri a blocchi reticolati o anfipatici di idrogel.

Le forme di dosaggio (composizioni farmaceutiche) adatte per la somministrazione possono contenere da circa 1 milligrammo a circa 100 milligrammi di ingrediente attivo per unità di dosaggio. In queste composizioni farmaceutiche, l'ingrediente attivo sarà normalmente presente in una quantità di circa 0,5-95% in peso in base al peso totale della composizione.

Le capsule di gelatina possono contenere l'ingrediente attivo e trasportatori in polvere, come lattosio, amido, derivati della cellulosa, stearato di magnesio, acido stearico e simili. La produzione delle compresse pressate può fare uso di diluenti simili. Sia le compresse che le capsule possono essere realizzate sotto forma di prodotti a rilascio prolungato che forniscono un rilascio continuo della medicazione per diverse ore. Le compresse pressate possono essere rivestite con zucchero o rivestite con una pellicola allo scopo di mascherare qualsiasi gusto sgradevole e proteggere la compressa dall'atmosfera, o possono essere rivestite con un rivestimento enterico in modo da permettere la loro disintegrazione selettiva nel tratto gastrointestinale.

Le forme di dosaggio liquide da somministrare per via orale possono contenere coloranti e aromatizzanti allo scopo di aumentare l'accettazione del paziente.

In generale, i trasportatori adatti per le soluzioni parenterali sono acqua, un olio adatto, soluzione salina, destrosio (glucosio) acquoso e soluzioni zuccherine correlate, e glicoli, come propilenglicole o polietilenglicoli. Le soluzioni da somministrare per via parenterale possono contenere un sale idrosolubile dell'ingrediente attivo, adatti agenti stabilizzanti e, all'occorrenza, sostanze tamponanti. Gli agenti stabilizzanti adatti sono agenti antiossidanti, come bisolfito di sodio, solfito di sodio o acido ascorbico, da soli o in combinazione. È anche previsto l'uso di acido citrico, suoi sali ed EDTA sodico. Le soluzioni parenterali possono inoltre contenere conservanti, come benzalconio cloruro, metil- o propil-parabene, e clorbutanolo.

I trasportatori farmaceutici adatti sono descritti in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un testo standard di riferimento in questo settore.

Le forme di dosaggio farmaceutiche rappresentative e utili per la somministrazione dei composti di questa invenzione possono essere illustrate nel seguente modo:

Capsule

Per preparare un grande numero di capsule unitarie, è possibile riempire delle capsule di gelatina dura standard a due pezzi con 100 milligrammi dell'ingrediente attivo in polvere, 150 milligrammi di lattosio, 50 milligrammi di cellulosa e 6 milligrammi di stearato di magnesio per ogni capsula.

Capsule di gelatina morbida

Una miscela dell'ingrediente attivo in un olio digeribile, come olio di soia, olio di semi di cotone od olio di oliva, può essere preparata e iniettata in gelatina, per mezzo di una pompa volumetrica, in modo da formare capsule di gelatina morbida che contengono 100 milligrammi dell'ingrediente attivo. Le capsule andranno lavate ed essiccate.

Compresse

Le compresse possono essere preparate, attraverso procedure convenzionali, in maniera tale che l'unità di dosaggio contenga 100 milligrammi di ingrediente attivo, 0,2 milligrammi di diossido di silicio colloidale, 5 milligrammi di stearato di magnesio, 275 milligrammi di cellulosa microcristallina, 11 milligrammi di amido e 98,8 milligrammi di lattosio. È possibile applicare opportuni rivestimenti per migliorare la palatabilità o ritardare l'assorbimento.

Dispersione

La preparazione di una dispersione essiccata a spruzzo da somministrare per via orale può essere ottenuta attraverso metodi noti ad un esperto del ramo.

Iniettabile

Una composizione parenterale adatta per la somministrazione tramite iniezione può essere preparata agitando 1,5% in peso dell'ingrediente attivo in propilenglicole a 10% in volume e acqua. La soluzione dovrà essere resa isotonica con cloruro di sodio e sterilizzata.

Sospensione

È possibile preparare una sospensione acquosa da somministrare per via orale che contiene 100 mg di ingrediente attivo finemente suddiviso, 200 mg di carbossimetil cellulosa sodica, 5 mg di benzoato di sodio, 1,0 g di una soluzione di sorbitolo U.S.P. e 0,025 mL di vanillina per ogni 5 mL.

Quando due o più dei suddetti secondi agenti terapeutici vengono somministrati insieme al composto di Formula I, IA, IB, IC, ID, IE o IF, preferibilmente insieme ad un composto selezionato da uno degli esempi, la quantità di ogni componente, in un tipico dosaggio giornaliero e in una tipica forma di dosaggio, può essere generalmente ridotta rispetto al dosaggio normale dell'agente quando somministrato da solo, così da tenere conto dell'effetto additivo o sinergico degli agenti terapeutici quando somministrati in combinazione.

In particolare, quando forniti in una singola unità di dosaggio, è probabile un'interazione chimica tra gli ingredienti attivi combinati. Per questa ragione, quando il composto degli esempi e un secondo agente terapeutico vengono combinati in una singola unità di dosaggio, essi vengono formulati in modo da minimizzare (ridurre) il contatto fisico tra gli ingredienti attivi, e ciò nonostante il fatto che gli ingredienti attivi vengano combinati in una singola unità di dosaggio. Ad esempio, un ingrediente attivo può essere provvisto di un rivestimento enterico. Applicando un rivestimento enterico ad uno degli ingredienti attivi, è possibile non solo minimizzare il contatto tra gli ingredienti attivi combinati ma anche controllare il rilascio di uno di questi componenti nel tratto gastrointestinale, permettendo così che uno di questi componenti non venga rilasciato nello stomaco bensì negli intestini. Uno degli ingredienti attivi può anche essere rivestito con un materiale che esercita un rilascio prolungato attraverso l'intero tratto gastrointestinale e che serve inoltre a minimizzare il contatto fisico tra gli ingredienti attivi combinati. In aggiunta, il componente a rilascio prolungato può essere anche provvisto di un rivestimento enterico che permetterà di effettuare il rilascio di questo componente solo nell'intestino. Ancora un altro approccio potrà prevedere di formulare un prodotto di combinazione in cui un componente è rivestito con un polimero di rilascio prolungato e/o enterico e in cui anche l'altro componente è rivestito con un polimero, come una idrossipropil metilcellulosa (HPMC) a basso grado di viscosità o altri materiali adatti noti nel ramo, in modo da separare ulteriormente i componenti attivi. Il rivestimento polimerico serve a formare una barriera aggiuntiva all'interazione con l'altro componente.

Questi e altri modi per minimizzare il contatto tra i componenti dei prodotti di combinazione della presente invenzione, a prescindere dal fatto che essi vengano somministrati in una singola forma di dosaggio o in forme separate ma allo stesso tempo e nello stesso modo, risulteranno evidenti agli esperti del ramo sulla scorta della presente divulgazione.

Inoltre, certi composti qui divulgati possono essere utili come metaboliti di altri composti. Pertanto, in una forma esecutiva, i composti possono essere utili nella forma di un composto sostanzialmente puro che può essere poi incorporato in una composizione farmaceutica, o possono essere utili nella forma di un metabolita che viene generato dopo la somministrazione del profarmaco di quel composto. In una forma esecutiva, un composto può essere utile come metabolita per il fatto di essere utile nel trattamento dei disturbi qui descritti.

L'attività degli antagonisti di PAR4 della presente invenzione può essere misurata in una varietà di saggi in vitro. Gli Esempi sottostanti mostrano saggi esemplificativi.

Il saggio FLIPR è un saggio in vitro esemplificativo per misurare l'attività degli antagonisti di PAR4 della presente invenzione. Questo saggio prevede di indurre la mobilizzazione del calcio intracellulare in cellule che esprimono PAR4 attraverso l'uso di un agonista di PAR4, e di monitorare la mobilizzazione del calcio. Vedere ad esempio l'Esempio A.

AYPGKF è un noto agonista di PAR4. Un agonista alternativo di PAR4 è H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2. Come mostrato nell'Esempio B sottostante, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 è stato validato come agonista di PAR4 nel saggio FLIPR. Adoperando AYPGKF contro H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2, è stato condotto un confronto fianco a fianco dei valori di IC_{50} per ~180 composti. I risultati hanno dimostrato una forte correlazione tra i due saggi. Inoltre, H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 mostra una migliore attività agonistica rispetto ad AYPGKF, con una EC_{50} che è 10 volte più piccola della EC_{50} per AYPGKF nel saggio FLIPR. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 può essere sintetizzato usando metodi che sono ben noti agli esperti del ramo.

Il saggio FLIPR può essere anche adoperato come contro-screening per esaminare l'attività agonistica o l'attività antagonistica contro PAR1 in una linea cellulare che esprime sia PAR1 che PAR4. L'attività antagonistica contro PAR1 può essere esaminata in base alla capacità del composto di inibire la mobilizzazione del calcio che viene indotta dal peptide agonista di PAR1 SFLLRN o da altri peptidi agonisti di PAR1.

I composti della presente invenzione possono essere esaminati in vitro per la loro capacità di inibire l'aggregazione piastrinica indotta dalla gamma-trombina come mostrato nell'Esempio C. La gamma-trombina, un prodotto proteolitico dell'alfa-trombina che non è più in grado di interagire con PAR1, taglia selettivamente e attiva PAR4 (Soslau G. et al., "Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib", J. Biol. Chem., 276:21173-21183 (2001)). L'aggregazione piastrinica può essere monitorata usando un formato di saggio di aggregazione su micropiastra a 96 pozzetti o adoperando un aggregometro standard per piastrine. Il saggio di aggregazione può anche essere impiegato per esaminare la selettività di inibizione del composto contro l'aggregazione

piastrinica indotta da peptidi agonisti di PAR4, dal peptide agonista di PAR1 ADP, o dall'analogo del trombossano U46619.

L'Esempio D è un saggio dell'aggregazione piastrinica indotta dall'alfa-trombina. L'alfa-trombina attiva sia PAR1 che PAR4. La capacità di un antagonista selettivo di PAR4 della presente invenzione, ovvero del composto dell'Esempio 3, di inibire l'aggregazione piastrinica è stata misurata adoperando un aggregometro ottico standard. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'alfa-trombina attraverso il composto dell'Esempio 3 è mostrata nelle Figure 1A e 1B. I dati mostrano, per la prima volta nel ramo, che è un antagonista di PAR4 da solo è in grado di inibire efficacemente l'aggregazione piastrinica. Il grado di inibizione piastrinica esercitato dall'antagonista di PAR4 è almeno equiparabile a quello precedentemente descritto per gli antagonisti di PAR1.

L'Esempio E è un saggio dell'aggregazione piastrinica indotta dal fattore tissutale. Le condizioni di questo saggio mimano gli eventi fisiologici che avvengono durante la formazione di un trombo. In questo saggio, l'aggregazione piastrinica nel PRP umano è stata iniziata attraverso l'aggiunta del fattore tissutale e di $CaCl_2$. Il fattore tissutale, responsabile dell'innesco della cascata di coagulazione estrinseca, è altamente elevato nella placca aterosclerotica umana. L'esposizione del sangue al fattore tissutale nel sito aterosclerotico dà luogo ad una robusta generazione di trombina e induce la formazione di trombi ostruttivi.

L'efficacia degli antagonisti di PAR4 della presente invenzione nella prevenzione della trombosi può anche essere misurata in una varietà di saggi in vivo. I mammiferi esemplificativi che possono fornire modelli di trombosi e di emostasi per esaminare l'efficacia degli antagonisti di PAR4 della presente invenzione come agenti antitrombotici comprendono, ma senza limitazioni, i porcellini d'india e i primati. I modelli di efficacia pertinenti comprendono, ma senza limitazioni, la trombosi dell'arteria carotide indotta da un danno elettrolitico, la trombosi dell'arteria carotide indotta da $FeCl_3$, e la trombosi da shunt arterovenoso. Per valutare il rischio di emorragia associato agli agenti antitrombotici descritti nella presente invenzione, è possibile misurare il tempo di emorragia del rene, il tempo di emorragia del fegato e altri tempi di emorragia. L'Esempio G descrive un modello in vivo di trombosi arteriosa nelle scimmie cynomolgus. In questo modello, i composti della presente invenzione possono essere esaminati per la loro capacità di inibire la formazione di un trombo indotta da un danno elettrolitico all'arteria carotide. Una dimostrazione di

efficacia in questo modello supporta l'utilità degli antagonisti di PAR4 della presente invenzione nel trattamento delle malattie tromboemboliche.

SAGGI

Materiali

1) Peptidi agonisti di PAR1 e PAR4

SFFLRR è un noto peptide agonista PAR1 che è selettivo e che mostra un'alta affinità (riferimento: Seiler S.M., "Thrombin receptor antagonists", Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 22(3):223-232 (1996)). Sono stati sintetizzati due agonisti peptidici di PAR4, AYPGKF e H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2. H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 mostrava una migliore attività agonistica per PAR4 rispetto ad AYPGKF nel saggio FLIPR (EC_{50} di 8 µM per H-Ala -Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 e 60 µM per AYPGKF) e nel saggio di aggregazione piastrinica su piastrine lavate (EC_{50} di 0,9 µM per H-Ala -Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 e 12 µM per AYPGKF).

2) Cellule che esprimono PAR4

Le cellule HEK293 che esprimono stabilmente PAR4 sono state generate attraverso un metodo standard di trasfezione con il vettore di espressione del cDNA F2R23 umano o tramite la tecnologia RAGE di Athersys Inc. (Cleveland, OH), e sono state selezionate in base all'espressione della proteina o all'espressione dell'mRNA di PAR4. Queste cellule dimostravano risposte funzionali all'elevazione del calcio intracellulare indotta da un peptide agonista di PAR4 in FLIPR (lettore di piastre per acquisizione di immagini in fluorimetria; Molecular Devices Corp.). Queste cellule esprimono un PAR1 endogeno e sono in grado di suscitare il segnale del calcio su stimolazione con un peptide agonista di PAR1. Le cellule sono state coltivate in terreno di Eagle modificato da Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA), FBS 10%, PSG 1%, puromicina 3 µg/ml e metotrexato 25 nM a 37°C con 5% di CO_2.

3) Preparazione del plasma ricco di piastrine (PRP)

Il sangue umano è stato raccolto in citrato di sodio 3,8% ad un rapporto di 1 ml per 9 ml di sangue. Il plasma ricco di piastrine è stato isolato mediante centrifugazione a 170g per 14 minuti.

4) Preparazione delle piastrine lavate (WP)

Il sangue umano è stato raccolto in ACD (citrato trisodico 85 mM, acido citrico 78 mM, D-glucosio 110 mM, pH 4,4) in un rapporto di 1,4 ml per 10 ml di sangue. Il PRP è stato isolato mediante centrifugazione a 170g per 14 minuti, e le piastrine sono state ulteriormente pellettizzate mediante centrifugazione a 1300g per 6 minuti. Le piastrine sono state lavate una volta con 10 ml di ACD contenente sieroalbumina bovina 1 mg/ml. Le piastrine sono state risospese a ~2,5X10^8/ml in tampone di Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2 mM, $MgCl_2$ 1,0 mM, $CaCl_2$ 1 mM, glucosio 5 mM, HEPES 20 mM, pH 7,4).

Esempio A

Saggio FLIPR in cellule HEK293 che esprimono PAR4

L'attività degli antagonisti di PAR4 della presente invenzione è stata esaminata in cellule che esprimono PAR4 monitorando la mobilizzazione del calcio intracellulare indotta da H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 con l'uso di FDSS6000 (Hamamatsu Photonics, Giappone) e fluo-4. Sono anche stati condotti contro-screening per l'attività agonistica e l'attività antagonistica contro PAR1. In breve, 24 h prima dell'esperimento, delle cellule HEK293 clone EBNA PAR4 20664.1J sono state piastrate su piastre nere con fondo trasparente a 384 pozzetti che erano rivestite con poli-D-lisina (Greiner Bio-One, Monroe, NC). Le cellule sono state piastrate a 20.000 cellule/pozzetto in 20 µl di terreno di crescita, e sono state incubate a 37°C con 5% di CO_2 per una notte. Al momento del saggio, il terreno è stato sostituito con 40 µl di soluzione salina tamponata di Hank (HBSS) 1x (contenente HEPES 10 mM), e le cellule sul FDSS sono state addizionate con 20 µl di varie concentrazioni del composto di test, anch'esso diluito in tampone HBSS 1X, e con DMSO ad una concentrazione finale di 0,67% in modo da misurare gli agonisti. Le cellule sono state poi incubate per 30 minuti a temperatura ambiente prima di addizionarle con 20 µl del peptide agonista in modo da misurare gli antagonisti sul FDSS. Il peptide agonista H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 per lo screening degli antagonisti di PAR4 o il peptide agonista SFFLRR per il contro-screening di PAR1 venivano periodicamente esaminati per garantire una risposta alla EC_{50} nel saggio (~2,5 µM per H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 e 600 nM per SFFLRR).

Esempio B

Validazione di H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 come agonista di PAR4

Per validare H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 come agonista di PAR4 nel saggio FLIPR, è stato condotto un confronto fianco a fianco dei valori di IC_{50} di ~180 composti adoperando AYPGKF contro H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2. I risultati hanno dimostrato una forte correlazione tra i due saggi (coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman rho=0,7760, p<0,0001). La rilevanza del saggio FLIPR nelle cellule HEK293 è stata confermata in base alla connessione diretta con il saggio sulle piastrine lavate. I valori di IC_{50} di ~200 composti nel saggio FLIPR con AYPGKF erano fortemente correlati a quelli del saggio di aggregazione su piastrine lavate con AYPGKF (coefficiente di correlazione per ranghi di Spearman rho = 0,836, p<0,001). I risultati ottenuti confrontando i dati in FLIPR con quelli sulle piastrine lavate adoperando H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH_2 erano simili.

Esempio C

Saggi dell'aggregazione piastrinica indotta dalla gamma-trombina

La capacità dei composti della presente invenzione di inibire l'aggregazione piastrinica indotta dalla gamma-trombina è stata esaminata in un formato di saggio di aggregazione su micropiastra a 96 pozzetti. In breve, un PRP o una sospensione di piastrine lavate (100 µl) è stato/a pre-incubato/a per 5 minuti a temperatura ambiente con concentrazioni variabili dei composti. L'aggregazione è stata iniziata usando gamma-trombina ~10-50 nM (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT), che veniva titolata su base giornaliera per raggiungere un'aggregazione piastrinica di 80%. Il campione contenente gamma-trombina è stato addizionato con Refludan a 1 U/mL (Berlex, Montville, NJ) per impedire l'attivazione di PAR1 indotta dall'alfa-trombina contaminante residua. La piastra è stata poi collocata in un lettore di piastre SPECTRAMAX® Plus di Molecular Devices (Sunnyvale, CA) a 37°C. La piastra è stata miscelata per 10 secondi prima della prima lettura e per 50 secondi tra ogni lettura, fino a 15 minuti, a 405 nm. I dati sono stati raccolti con il software SOFTMAX® 4.71. La piastra comprendeva anche un campione di controllo non trattato che agiva da OD_{max}, mentre il tampone senza piastrine agiva da OD_{min}. L'aggregazione piastrinica è stata determinata sottraendo OD_{max} da OD_{min}, che agiva da valore di aggregazione del 100%. Nei campioni sperimentali, la trasmissione osservata è stata sottratta dal valore minimo e poi confrontata con il

valore di aggregazione del 100% per determinare la percentuale di aggregazione. I valori di IC_{50} sono stati determinati usando il software Excel Fit.

I saggi di aggregazione sono stati anche usati per esaminare la selettività del composto contro altri recettori piastrinici adoperando SFFLRR per PAR1, il collagene (Chrono-Log, Havertown, PA) per i recettori del collagene, ADP per P2Y1 e P2Y12, e U46619 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI) per i recettori del trombossano.

Esempio D

Saggi dell'aggregazione piastrinica indotta dall'alfa-trombina

La capacità di un antagonista di PAR4 di inibire l'aggregazione piastrinica indotta dall'alfa-trombina è stata esaminata adoperando piastrine umane lavate. L'Esempio 3 è stato pre-incubato con piastrine lavate per 20 min. L'aggregazione è stata iniziata aggiungendo alfa-trombina 1,5 nM (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 300 µl di piastrine lavate ad una velocità di agitazione di 1000 rpm. L'aggregazione piastrinica è stata monitorata adoperando un aggregometro ottico (Chrono-Log, Havertown, PA) per misurare l'area sottesa dalla curva (AUC) a 6 min. L'IC_{50} è stata calcolata usando il veicolo come controllo di inibizione 0%. L'IC_{50} calcolata per l'inibizione dell'aggregazione piastrinica esercitata dall'Esempio 3 era 5 nM (n=3) (Figure 1A e 1B).

Esempio E

Saggio dell'aggregazione piastrinica indotta dal fattore tissutale

La capacità degli antagonisti di PAR1 o PAR4 di inibire l'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina endogena può essere esaminata in un saggio dell'aggregazione indotta dal fattore tissutale. L'aggregazione viene iniziata tramite aggiunta di $CaCl_2$ e di un fattore tissutale umano ricombinante che dà luogo alla generazione di trombina attraverso l'attivazione della via di coagulazione nel plasma. Il campione viene anche addizionato con agenti anticoagulanti, come un inibitore della tripsina di granturco (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) a 50 µg/ml e PEFABLOC® FG (Centerchem, Norwalk, CT), per impedire la formazione di coaguli di fibrina durante il periodo di studio. L'aggregazione piastrinica viene monitorata adoperando una strumentazione standard, tra cui un aggregometro ottico o un aggregometro ad impedenza.

Esempio F

Le seguenti tabelle riportano i risultati ottenuti impiegando vari composti dell'invenzione quando esaminati nel saggio FLIPR e nel saggio di aggregazione piastrinica (saggio con PRP). Come indicato sopra, il saggio FLIPR, che è un saggio in vitro, misura l'attività antagonistica dei composti esaminati contro PAR4 come descritto nell'Esempio A. Il saggio PRP, che è un saggio in vitro, misura l'attività antagonistica dei composti esaminati contro PAR4 in presenza di proteine del plasma e di un agonista della trombina come descritto nell'Esempio C.

Tabella 1

Esempio	Saggio FLIPR per PAR4 (EC_{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
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
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

90	0,33
91	0,27
92	0,63
93	0,45
94	0,43
95	0,83
96	0,64
97	0,63
98	0,37
99	0,84
100	0,25
101	0,36
102	2,3
103	0,31
104	0,68
105	0,32
106	0,98
107	1,3
108	1,2
109	0,69
110	0,78
111	0,86
112	0,37
113	0,43

114	0,49
115	0,33
116	0,32
117	0,43
118	0,33
119	0,72
120	0,45
121	0,27
122	0,72
123	0,50
124	0,29
126	0,33
127	1,6
128	0,35
129	0,96
130	0,40
131	0,66
132	1,9
133	0,37
134	1,2
135	0,79
136	1,2
137	1,2
138	0,82

139	0,41
140	0,67
141	0,47
142	0,31
143	0,39
144	0,26
145	0,45
146	0,73
147	0,96
148	0,37
149	4,1
150	0,92
151	0,84
152	0,68
153	1,7
154	1,1
155	0,62
156	0,52
157	3,6
158	0,95
159	0,41
160	0,50
161	0,69
162	0,67

163	0,82
164	1,3
165	1,1
166	0,97
167	0,26
168	0,28
169	1,3
170	1,7
171	0,27
172	0,94
173	0,67
174	24
175	1,4
176	1,3
177	0,61
178	0,87
179	1,0
180	0,47
181	0,72
182	0,30
183	0,36
184	0,38
185	0,41
186	0,58

187	1,6
188	0,85
189	1,3
190	0,47
191	2,6
192	1,9
193	0,91
194	1,6
195	1,3
196	0,46
197	0,34
198	0,42
199	1,1
200	0,51
202	43
203	0,76
204	0,72
205	3,5
206	12
207	7,7
208	0,82
209	1,2
210	0,86
211	0,72

212	0,29
213	3,6
214	1,2
215	3,3
216	0,99
217	0,61
218	0,56
219	1,0
220	0,72
221	1,2
222	0,65
223	0,62
224	0,75
225	0,54
226	0,81
227	0,31
228	0,18
229	0,76
230	1,3
231	1,8
232	0,99
233	2,8
234	0,66
235	0,44

236	1,9
237	3,5
238	0,73
239	0,58
240	6,9
241	1,2
242	0,59
243	32
244	909
245	5,5
246	1,4
247	0,42
248	3,1
249	15
250	3,6
251	11
252	871
253	9,7
254	19
255	1,7
256	7,8
257	7,5
258	0,81
259	0,58

260	7,0
261	39
262	0,75
263	1,2
264	207
265	48
266	16
267	4,2
268	1,7
269	2,5
270	5,8
271	1,3
272	2,0
273	53
274	3,4
275	4,2
276	24
277	1,1
278	1,4
279	7,3
280	6,2
281	0,60
282	3475
283	2,9

284	1,1
285	2,9
286	110
287	0,48
288	0,36
289	1,2
290	0,60
291	0,65
292	0,27
293	0,72
294	0,40
295	92
296	2,2
297	0,52
298	0,99
299	0,55
300	0,42
301	0,63
302	0,44
303	0,85
304	0,88
305	1,0
306	1,2
307	24

308	0,64
309	0,54
310	0,53
311	0,65
312	0,77
313	0,43
314	0,37
315	1,3
316	0,95
317	1,6

Tabella 2

Esempio	Saggio PRP (gamma-trombina, IC_{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
202	>3000
205	2382
209	23
219	25
243	>3000
244	>3000
245	3132
249	>3000
254	>3000
256	>3000
257	>3000
261	>3000
264	>3000
265	>3000
266	>3000
268	2359
273	>3000
274	>3000

275	2632
276	>3000
279	>3000
281	>3000
282	>3000
285	2338
288	1,0
301	1,9
305	2,0
311	2,0

Esempio G

Modello di trombosi dell'arteria carotide indotta da un danno elettrolitico nelle scimmie cynomolgus

Lo studio adoperava scimmie cynomolgus sane. Queste scimmie sono state ritirate da altri studi farmacocinetici e farmacodinamici, e sono state sottoposte ad un periodo di washout di almeno 4 settimane.

Il giorno dello studio, i composti o i veicoli sono stati somministrati oralmente 1 - 2 ore prima dell'esperimento. Le scimmie sono state poi sedate mediante somministrazione intramuscolare di atropina 0,2 mg/kg, TELAZOL® (tiletammina/zolazepam) 5 mg/kg e idromorfone 0,1 mg/kg per agevolare il posizionamento di un tubo endotracheale. Nella vena cefalica sinistra è stato inserito un catetere endovenoso per la somministrazione di fluidi contro la disidratazione. Gli animali hanno poi ricevuto un anestetico per inalazione, isoflurano (1-5% all'effetto) e ossigeno, sono stati ventilati, e sono stati sistemati su un materassino riscaldante termostatato per mantenere la temperatura corporea a 37°C. L'anestesia generale è stata mantenuta ad un piano chirurgico adoperando isoflurano e ossigeno per inalazione. L'arteria brachiale sinistra è stata incannulata per registrare la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca. La pressione sanguigna e la frequenza cardiaca sono state monitorate per mantenere normali i segni vitali.

Il modello di trombosi dell'arteria carotide nelle scimmie era basato su un modello di trombosi arteriosa nel coniglio come descritto da 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 trombosi è stata indotta tramite stimolazione elettrica della carotide per 5 min. a 10 mA con l'uso di un elettrodo bipolare di acciaio inossidabile ad uso esterno. Il flusso di sangue carotideo è stato misurato con una sonda di flusso TRANSONIC® di formato adatto e con un flussometro perivascolare TRANSONIC® (modello TS420, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY). Esso veniva costantemente registrato per un periodo di 90 min. allo scopo di monitorare l'occlusione indotta dalla trombosi. Il flusso di sangue carotideo integrato è stato misurato in base all'area sottesa dalla curva flusso-tempo. Esso è stato espresso come percentuale del flusso di sangue carotideo di controllo totale che si sarebbe ottenuto mantenendo il flusso di sangue di controllo ininterrottamente per 90 min. Inoltre, il trombo dell'arteria danneggiato è stato rimosso, blottato due volte su carta da pesata per rimuovere il fluido residuo, e pesato. La Figura 1C mostra i risultati di un esperimento di dose-risposta con l'Esempio 3 nel modello di trombo arterioso elettricamente indotto nella scimmia cynomolgus a dimostrazione dell'efficacia antitrombotica in vivo di un antagonista di PAR4.

LISTATO DI SEQUENZE

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
UNIVERSITE DE MONTREAL

<120> DERIVATI IMIDAZOTIADIAZOLICI E IMIDAZOPIRIDAZINICI COME INIBITORI DEL RECETTORE ATTIVATO DA PROTEASI 4 (PAR4) PER IL TRATTAMENTO DELL'AGGREGAZIONE PIASTRINICA

<130> 61.55.121660

<140> EP13721857.4

<141> 24-04-2013

<150> US 61/638577

<151> 26-04-2012

<150> PCT/US2013/037956

<151> 24-04-2013

<160> 4

<170> PatentIn versione 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Descrizione della sequenza artificiale: Polipeptide sintetico

<400> 1

```
Ala Tyr Pro Gly Lys Phe
1               5
```

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Polipeptidi sintetici

<220>

<221> CARATTERE_MISTO

<222> (2)..(2)

<223> in cui questo amminoacido (l'amminoacido Phe nella posizione 2) è fluorurato sul carbonio numero 4 dell'anello fenilico nella catena laterale

<400> 2

```
Ala Phe Pro Gly Trp Leu Val Lys Asn Gly
1               5                   10
```

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

<223> Descrizione della sequenza artificiale: Polipeptide sintetico

<220>

<221> CARATTERE_MISTO

<222> (1)..(1)

<223> in cui questo amminoacido è modificato con una porzione di trans-cinnamoile e fluorurato sul carbonio numero 4

<220>

<221> CARATTERE_MISTO

<222> (2)..(2)

<223> in cui questo amminoacido è modificato con una porzione di guanidino sul carbonio 4

<400> 3

```
Phe Phe Leu Arg Arg
1               5
```

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequenza artificiale

<220>

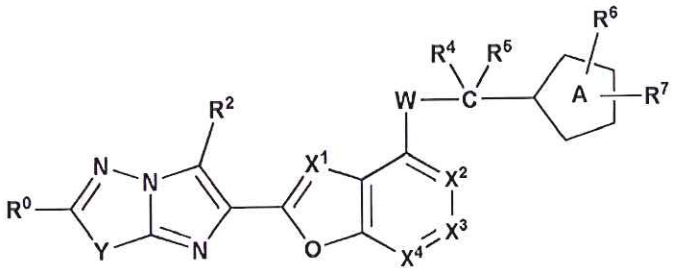
<223> Descrizione della sequenza artificiale: Polipeptide sintetico

<400> 4

```
Ser Phe Phe Leu Arg Arg
1               5
```

RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula I:



I

o un suo stereoisomero, tautomero, sale farmaceuticamente accettabile o solvato, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alcossi C_1-C_2-alchile C_1-C_2,

tetraidrofuran-2-ile;

alchile C_1-C_4-tio,

alchile C_1-C_4-NH-,
(alchile C_1-C_4)$_2$N-,
alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,
alo-cicloalchile C_3-C_4,
alo-alcossi C_1-C_2, e
alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:
H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alo-alchile C_1-C_2,
alo-alcossi C_1-C_2,
CN, e
OH;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:
H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4, e
ciano;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, benzilossi sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano, e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, $S(=O)_2NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

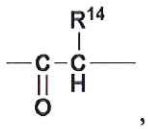
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchilene C_1-C_4-ossi-alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-tio-alchilene C_1-C_4,

-S-alchilene C_1-C_4,

-O-alchilene C_1-C_4,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, ciano-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -

$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

alchinile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-amminofenile,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), (un eteroarile di 5 - 10 componenti-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, alcossi C_1-C_4 e alo-alcossi C_1-C_4;

o R^6 ed R^7 possono essere presi insieme agli atomi di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello arilico C_6-C_{10};

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, alcossi C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3, 4 o 5; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

2. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,
alchinile C_2-C_3,
cicloalchile C_3-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alcossi C_1-C_2-alchile C_1-C_2,
tetraidrofuran-2-ile;
alchile C_1-C_4-tio,
alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,
alo-cicloalchile C_3-C_4,
alo-alcossi C_1-C_2, e
alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alo-alchile C_1-C_2,
alo-alcossi C_1-C_2, e
OH;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,
alo,
alchile C_1-C_4, e
alcossi C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, benzilossi sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

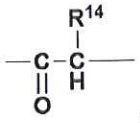
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchilene C_1-C_4-ossi-alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-tio-alchilene C_1-C_4,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -

$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14} $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

alchinile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n{}^l$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^l$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^l$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), (un eteroarile di 5 - 10 componenti-carbonilammino), e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, alcossi C_1-C_4 e alo-alcossi C_1-C_4;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, alcossi C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3, 4 o 5; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

3. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,

alo-cicloalchile C_3-C_4,

alo-alcossi C_1-C_2, e

alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_2, e

alo-alcossi C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo, e

alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

A

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

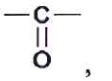
R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

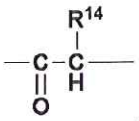
un legame singolo,

-O-,

-S-,



,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14} $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14} $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, e alcossi C_1-C_4;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3 o 4; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

4. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,
alchenile C_2-C_3,
alchinile C_2-C_3,
cicloalchile C_3-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alchile C_1-C_4-tio,
alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl, e
alo-cicloalchile C_3-C_4;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:
H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4, e
alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:
H,
alo, e
alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

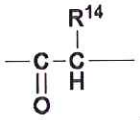
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$,

$N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14} $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile, e

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

5. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,
alo,
alchile C_1-C_4,
alchenile C_2-C_3,
alchinile C_2-C_3,
cicloalchile C_3-C_4,
alcossi C_1-C_4,
alchile C_1-C_4-tio, e
alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:
H,
alo,
alchile C_1-C_4, e
alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:
H,
alo, e
alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

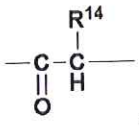
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,
alchenile C_2-C_4,
-$(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,
-$(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,
-$(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,
-$(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,
di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,
di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
idrossi-alchile C_1-C_4,
ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonile,
alchile C_1-C_4-carbonile, e
fenilcarbonile;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

6. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo, e

alchile C_1-C_4;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

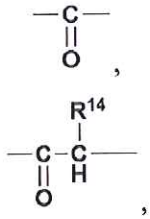
è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OH, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,



alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile

C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,
di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
idrossi-alchile C_1-C_4,
ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4, e
alcossi C_1-C_4-carbonile;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

7. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H, e

alo;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -

$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4, e

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_6;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

8. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è H;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH;

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, e $-(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

A

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

,

e

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH;

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^3)(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

-$(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_{n^1}$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4, e

ciano-alchile C_1-C_4;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_6;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2 o 3; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

9. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio, e

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4, e

alo-alchile C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è H;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH;

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, $NR^{11}R^{12}$, alcossi C_1-C_4-carbonile, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

e

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH;

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; e

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, e

ciano-alchile C_1-C_4;

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_6;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, alchile C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni; e

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 o 2.

10. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o -CR^8=CR^9-;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alcossi C_1-C_2-alchile C_1-C_2,

tetraidrofuran-2-ile;

alchile C_1-C_4-tio,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,

alo-cicloalchile C_3-C_4,

alo-alcossi C_1-C_2, e

alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_2, e

alo-alcossi C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_3, e

alcossi C_1-C_2;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_4, alchenile C_2-C_4, alchinile C_2-C_4, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4-tio, alo, OH, CN, OCF_3, alcossi C_1-C_2-alcossi C_1-C_2, alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni, benzilossi sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano, e $-(CH_2)_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_6, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello cicloalchilico C_3-C_7;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, alchile C_1-C_4-solfonile, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

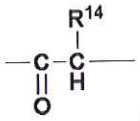
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,

,



,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchilene C_1-C_4-ossi-alchilene C_1-C_4,

alchilene C_1-C_4-tio-alchilene C_1-C_4,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

alchinile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n{}^1$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

$-(CHR^{13})_n{}^1$-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,
ciano-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,
alcossi C_1-C_4-carbonile,
alchile C_1-C_4-carbonile,
fenilcarbonile;
alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,
un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), (un eteroarile di 5 - 10 componenti-carbonilammino), e -$(CH_2)_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, alcossi C_1-C_4 e alo-alcossi C_1-C_4;

R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, alcossi C_1-C_4, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3, 4 o 5; e

p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

11. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

W è O od S;

R^0 è R^1;

Y è S o $-CR^8=CR^9-$;

R^1 è indipendentemente selezionato dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_3,

alchinile C_2-C_3,

cicloalchile C_3-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alchile C_1-C_4-tio,

alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl,

alo-cicloalchile C_3-C_4,

alo-alcossi C_1-C_2, e

alo-alchile C_1-C_2-tio;

R^8 ed R^9 sono indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da:

H,

alo,

alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_2, e

alo-alcossi C_1-C_2;

posto che almeno uno di R^1, R^8 ed R^9 è diverso da H;

R^2 è selezionato dal gruppo costituito da:

H,

fluoro,

cloro, e

CH_3;

X^1 è selezionato dal gruppo costituito da CH, N o CR^{10};

X^2, X^3 e X^4 sono indipendentemente selezionati da CR^3 o N;

R^3 è selezionato dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_3, alchenile C_2-C_3, alchinile C_2-C_3, alcossi C_1-C_3, alchile C_1-C_3-tio, alo, OH, CN, OCF_3, e alo-alchile C_1-C_3 che contiene da 1 a 5 alogeni;

R^4 ed R^5 sono indipendentemente selezionati da H e alchile C_1-C_3, o R^4 ed R^5 possono essere presi insieme all'atomo di carbonio a cui sono attaccati per formare un anello ciclopropilico;

è un anello eteroarilico di 5 componenti che contiene almeno un atomo di O, N o S;

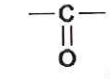
R^6 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, OCF_3, $OCHF_2$, OH, CN, NO_2, $NR^{11}R^{12}$, COOH, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C{=}O)NR^{11}R^{12}$, e alchile C_1-C_5 sostituito con 0 - 7 gruppi indipendentemente selezionati da alo, CF_3, OCF_3, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-amminofenil-alchile C_1-C_4, (di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4)-alchile C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino, cicloalchile C_3-C_6 e alchile C_1-C_4-tio, o

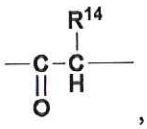
R^6 è B-D-, dove D è un raccordo che è selezionato da:

un legame singolo,

-O-,

-S-,


,


,

alchilene C_1-C_4 sostituito con 0 - 4 gruppi indipendentemente selezionati da alo o OH,

alchilene C_1-C_4-ossi,

alchilene C_1-C_4-tio,

alchenilene C_2-C_6, e

B è selezionato dal gruppo costituito da:

arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$ e un eteroarile di 5-6 componenti,

un eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, ciano, nitro, $NR^{11}R^{12}$, OH, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, un eteroarile di 5-6 componenti e (CH_2)fenile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti contenente atomi di carbonio e 1 - 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, O ed S, e sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, osso, -$(CHR^{13})_n$-eteroarile di 5 o 6 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; $NR^{13}S(O)R^{14}$, $NR^{13}SO_2R^{14}$, -

$(CHR^{13})_n$-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3; OH, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4, alo-alcossi C_1-C_4, di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4, $NR^{11}R^{12}$, ciano, alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, cicloalchile C_3-C_6-alchile C_1-C_4-carbonile, arile C_6-C_{10}-carbonile, alchile C_1-C_4-carbonilossi-alchile C_1-C_4, $COOR^{14}$, SO_2R^{14}, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, $SO_2NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)NR^{11}R^{12}$, $N(R^{13})(C=O)OR^{14}$, $N(R^{13})(C=O)R^{14}$, $O(C=O)NR^{11}R^{12}$, $O(C=O)OR^{14}$, $O(C=O)R^{14}$, $(C=O)OR^{14}$, e arile C_6-C_{10} sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$, CF_3, OCF_3 e CF_2CH_3;

un cicloalchile C_3-C_6 che può contenere un'insaturazione, sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10}, COOH, osso, alcossi C_1-C_4-carbonile, $(C=O)NR^{11}R^{12}$ e alchile C_1-C_4; e

uno spirocicloalchile C_5-C_{11} che può contenere un'insaturazione e che, opzionalmente, contiene da 1 a 3 eteroatomi selezionati da O, N o S ed è sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4, arile C_6-C_{10} e alchile C_1-C_4;

R^{11} ed R^{12} sono selezionati, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da:

H,

alchile C_1-C_4,

alo-alchile C_1-C_4,

alchenile C_2-C_4,

$-(CR^{14}R^{14})_n$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

-$(CHR^{13})_n$[1]-cicloalchile C_3-C_6 sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n$[1]-eterociclile di 4 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

-$(CHR^{13})_n$[1]-eteroarile di 5 - 10 componenti sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, idrossi-alchile C_1-C_4 e alchile C_1-C_4,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4,

di-alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

idrossi-alchile C_1-C_4,

ciano-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonil-alchile C_1-C_4,

alcossi C_1-C_4-carbonile,

alchile C_1-C_4-carbonile,

fenilcarbonile;

alcossi C_1-C_4-carbonilammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

di-alchile C_1-C_4-ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

ammino-alchile C_1-C_4-carbonile,

un eterociclile di 4 - 10 componenti-carbonile, e

in alternativa, R^{11} ed R^{12}, quando attaccati allo stesso azoto, si combinano per formare un anello eterociclico di 4 - 8 componenti contenente atomi di carbonio sostituiti con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, CF_3, CHF_2, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, osso, idrossi-alchile C_1-C_4, alchile C_1-C_4 e alcossi C_1-C_4, e da 0 a 2 eteroatomi aggiuntivi selezionati da N, NR^{13}, O ed $S(O)_p$;

R^{13} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6 e -(CH_2)fenile;

R^{14} è selezionato, in ogni caso indipendentemente, dal gruppo costituito da H, alchile C_1-C_6, alo-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-carbonilammino, (arile C_6-C_{10}-carbonilammino), e -$(CH_2)_{n^1}$-fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da alo, alcossi C_1-C_4, alchile C_1-C_4, ciclopropile, CF_3, OCF_3, un eteroarile di 5 o 6 componenti, OH, $OCHF_2$, di-alchile C_1-C_4-ammino e ciano,

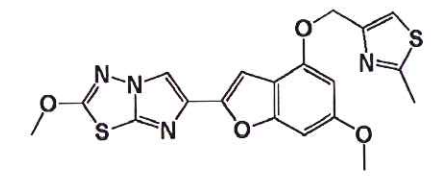
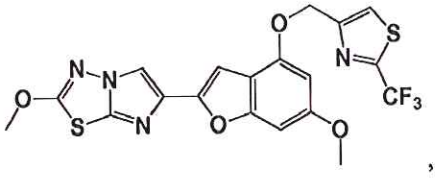
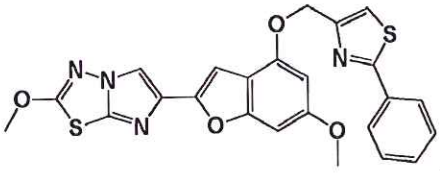
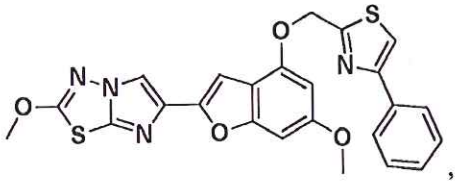
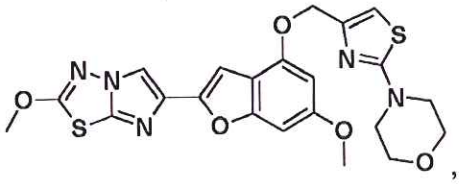
R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H, alo, ossidrile, osso, alchile C_1-C_4, idrossi-alchile C_1-C_4, alcossi C_1-C_4-alchile C_1-C_4, alo-alchile C_1-C_4 che contiene da 1 a 5 alogeni, e alcossi C_1-C_4;

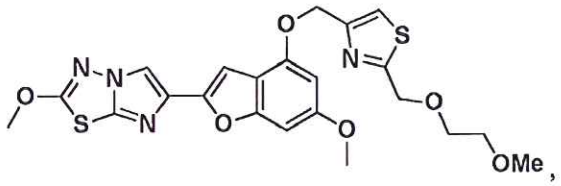
R^{10} è selezionato dal gruppo costituito da alchile C_1-C_4, alo, e alo-alchile C_1-C_2 che contiene da 1 a 5 alogeni, dove alo è F o Cl;

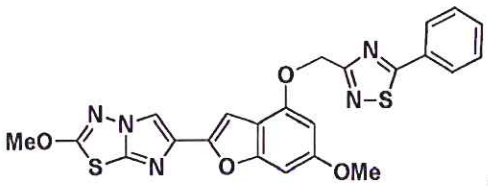
n^1, in ogni caso, è selezionato da 0, 1, 2, 3 o 4; e

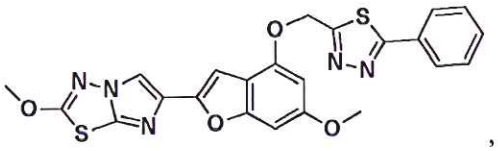
p, in ogni caso, è selezionato da 0, 1 e 2.

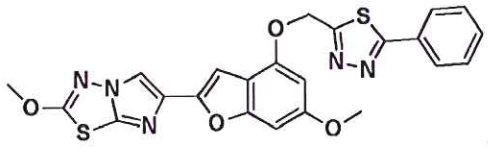
12. Composto come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, in cui il composto è selezionato dai seguenti:

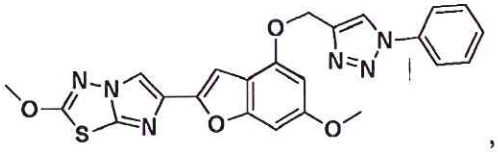

,

,

,

,

,

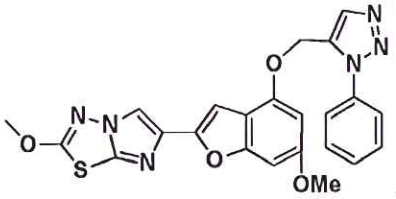


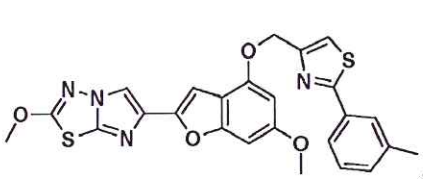


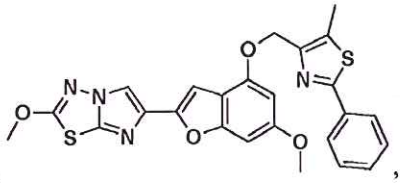




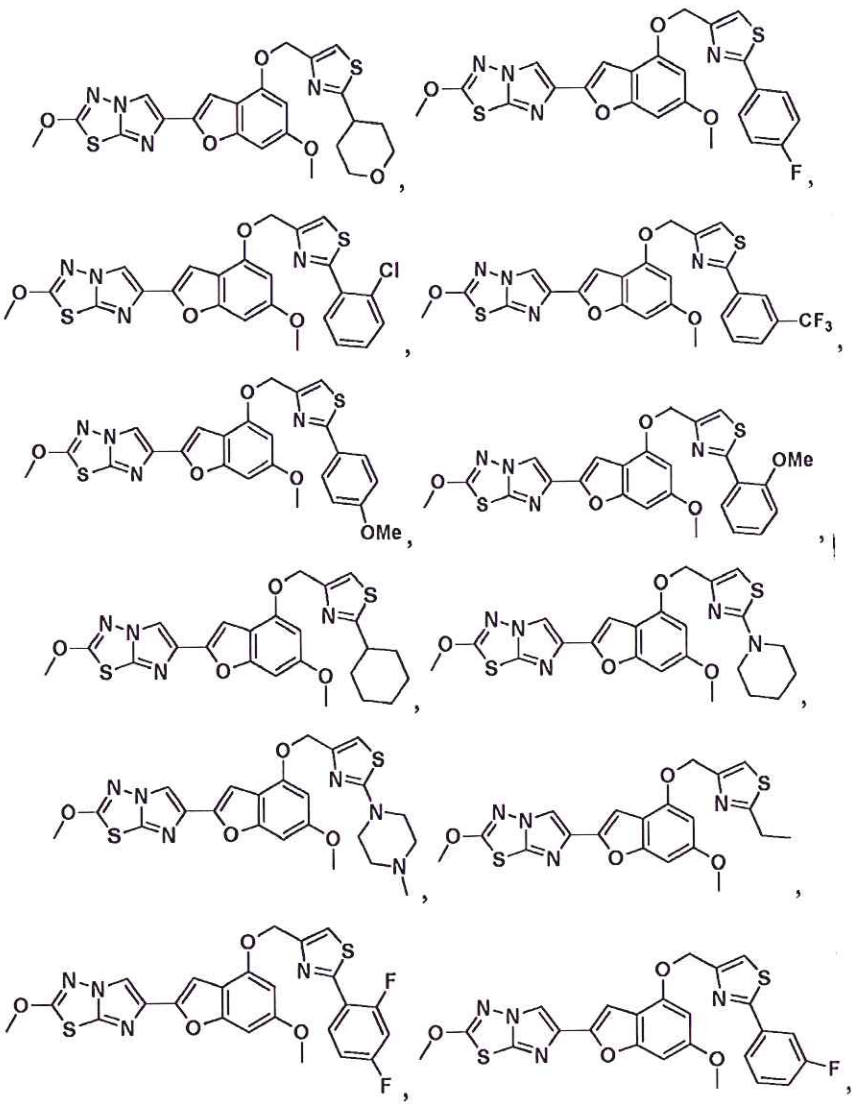


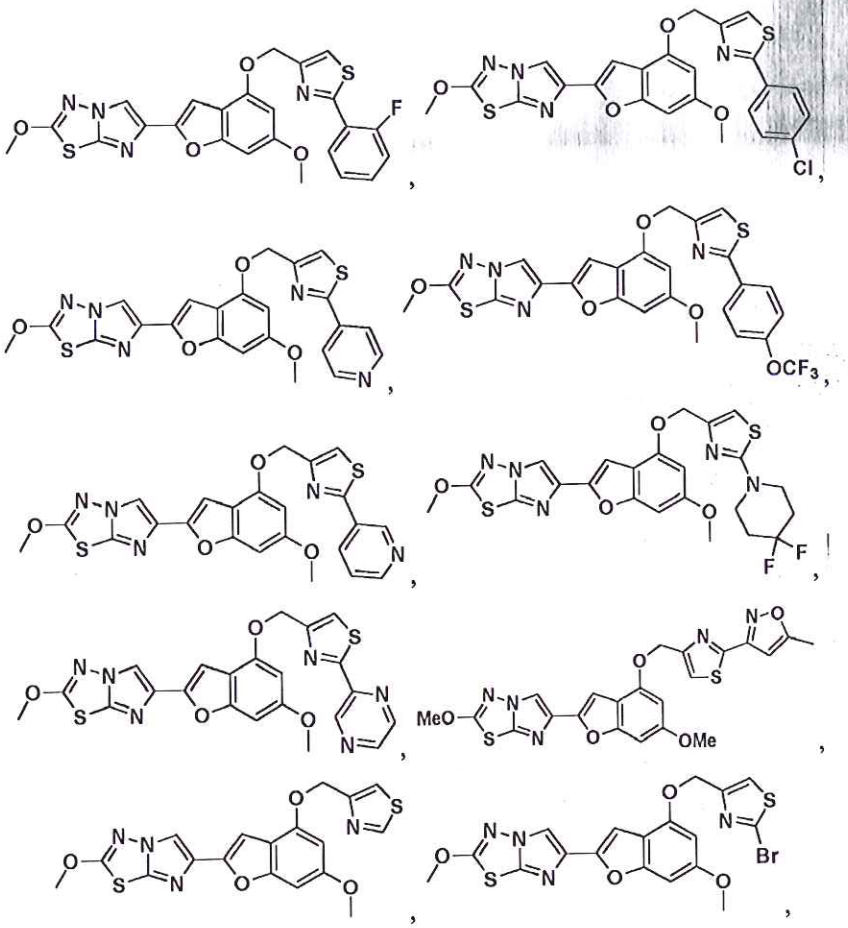




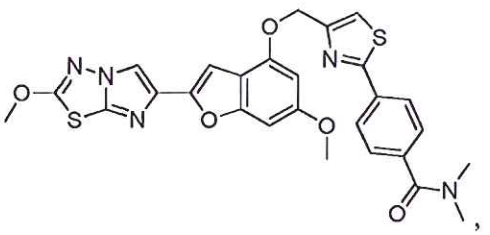


5

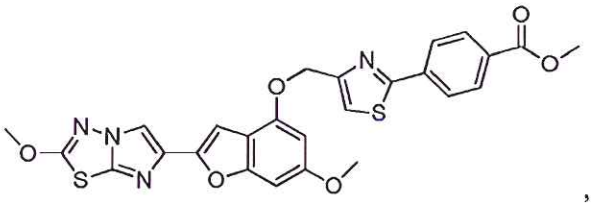




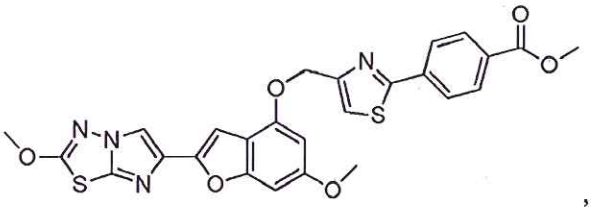
5



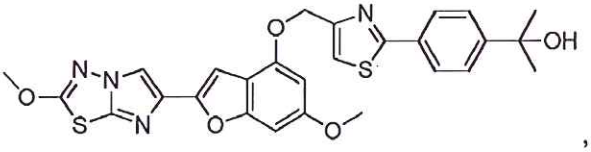
,



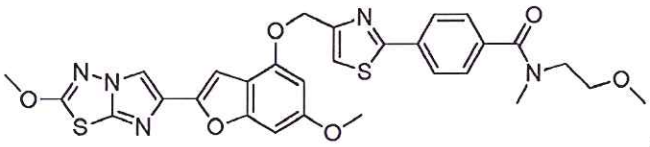
,



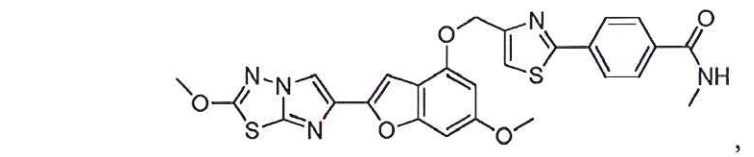
,

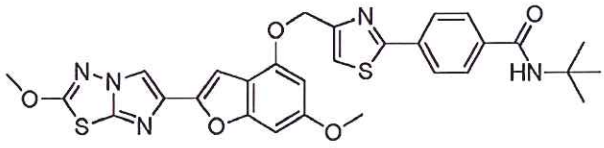


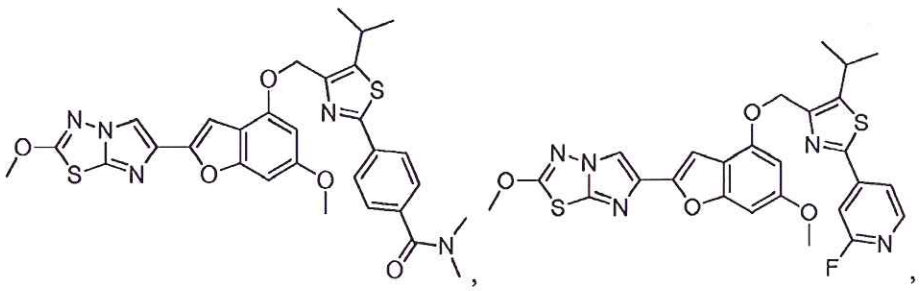
,

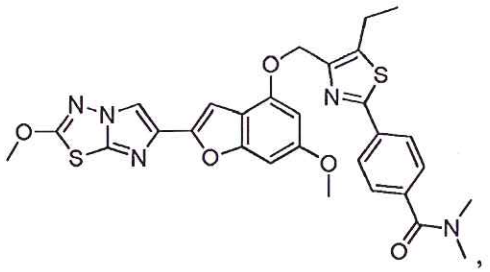


5 ,

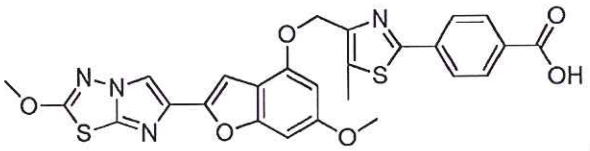


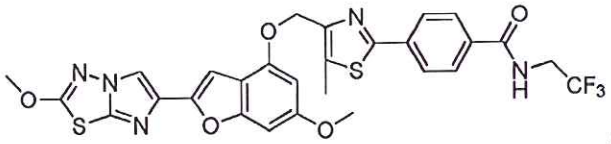


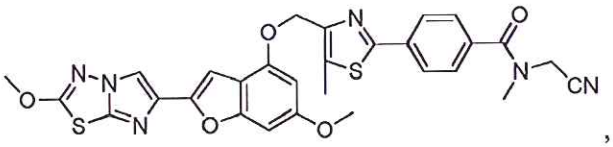


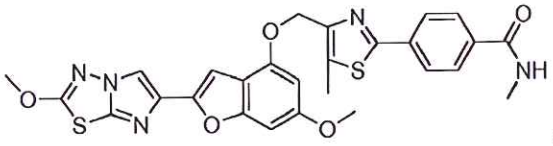


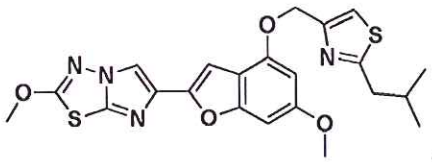
5

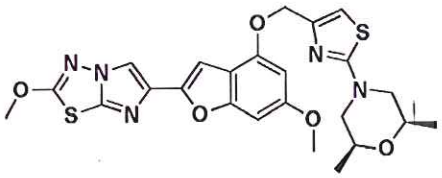

,

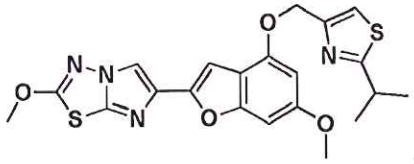

,


,

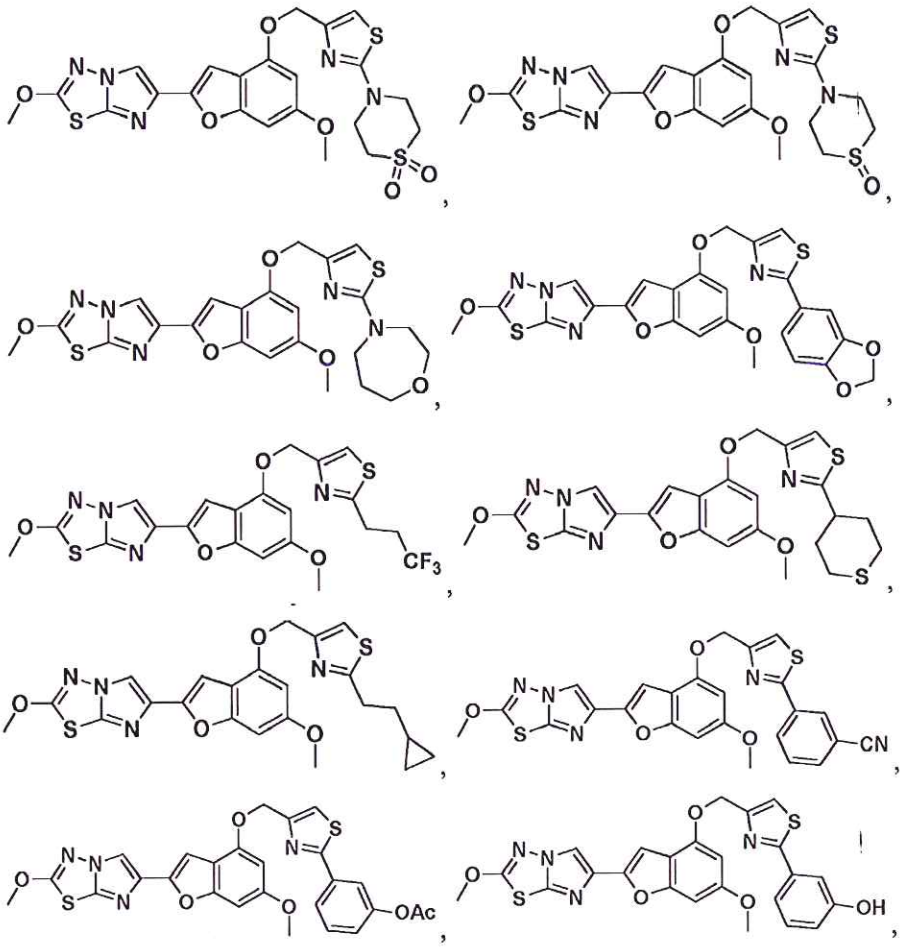

,


,

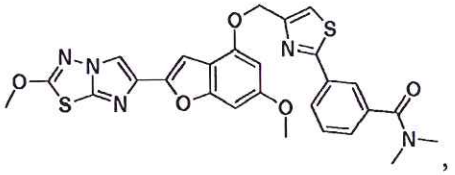

,

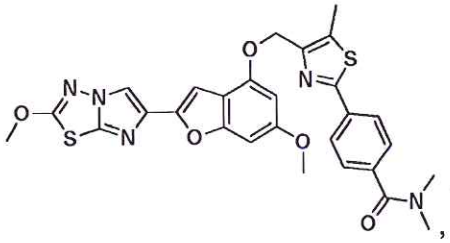

,

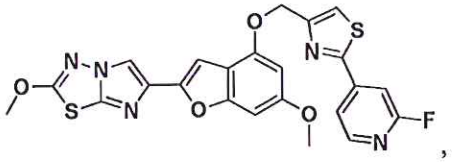
,

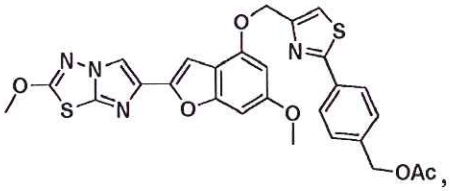


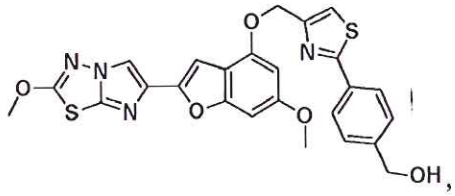
,

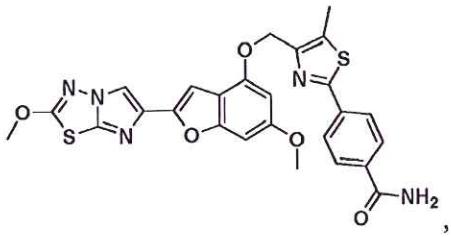

,

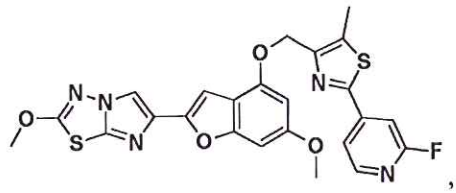

,

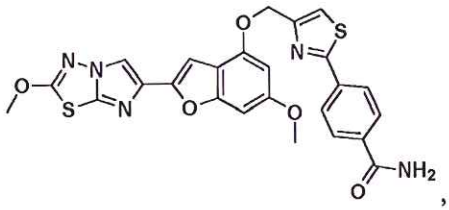

,

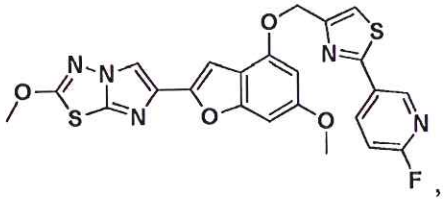

,


,

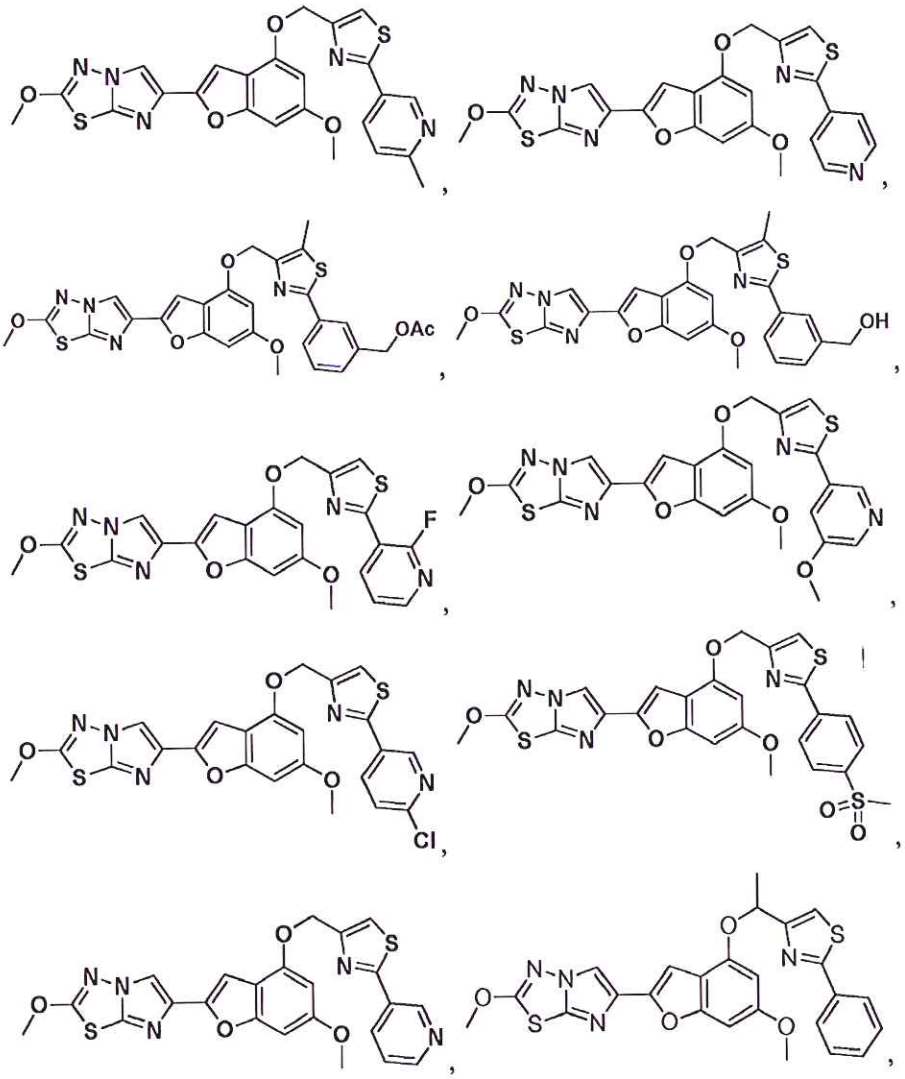

,

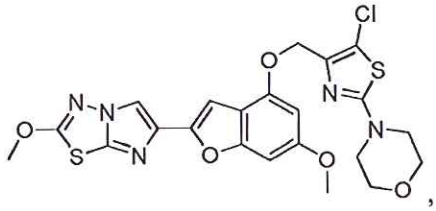
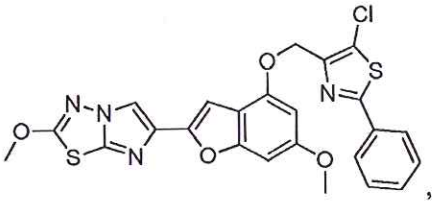
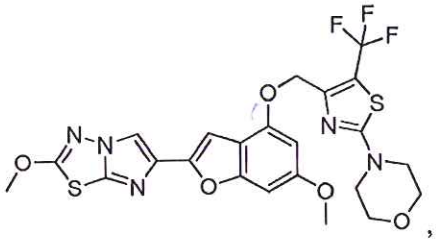
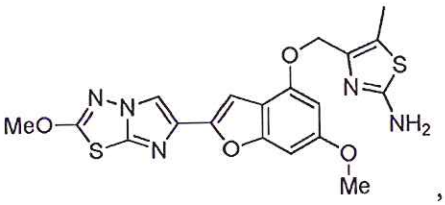
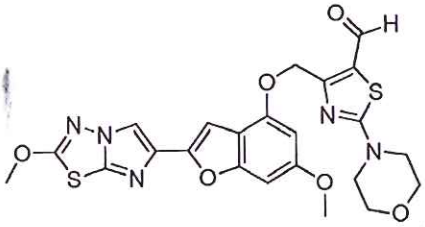
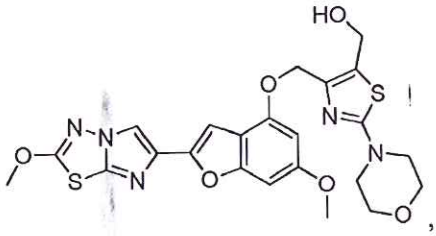
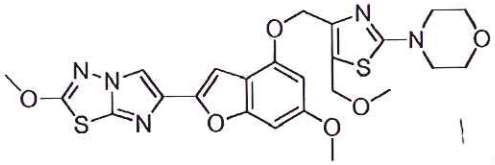
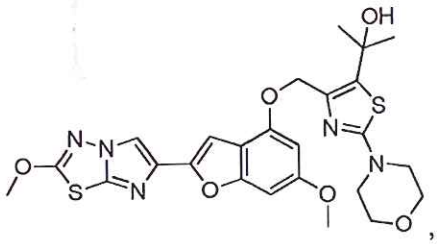

,

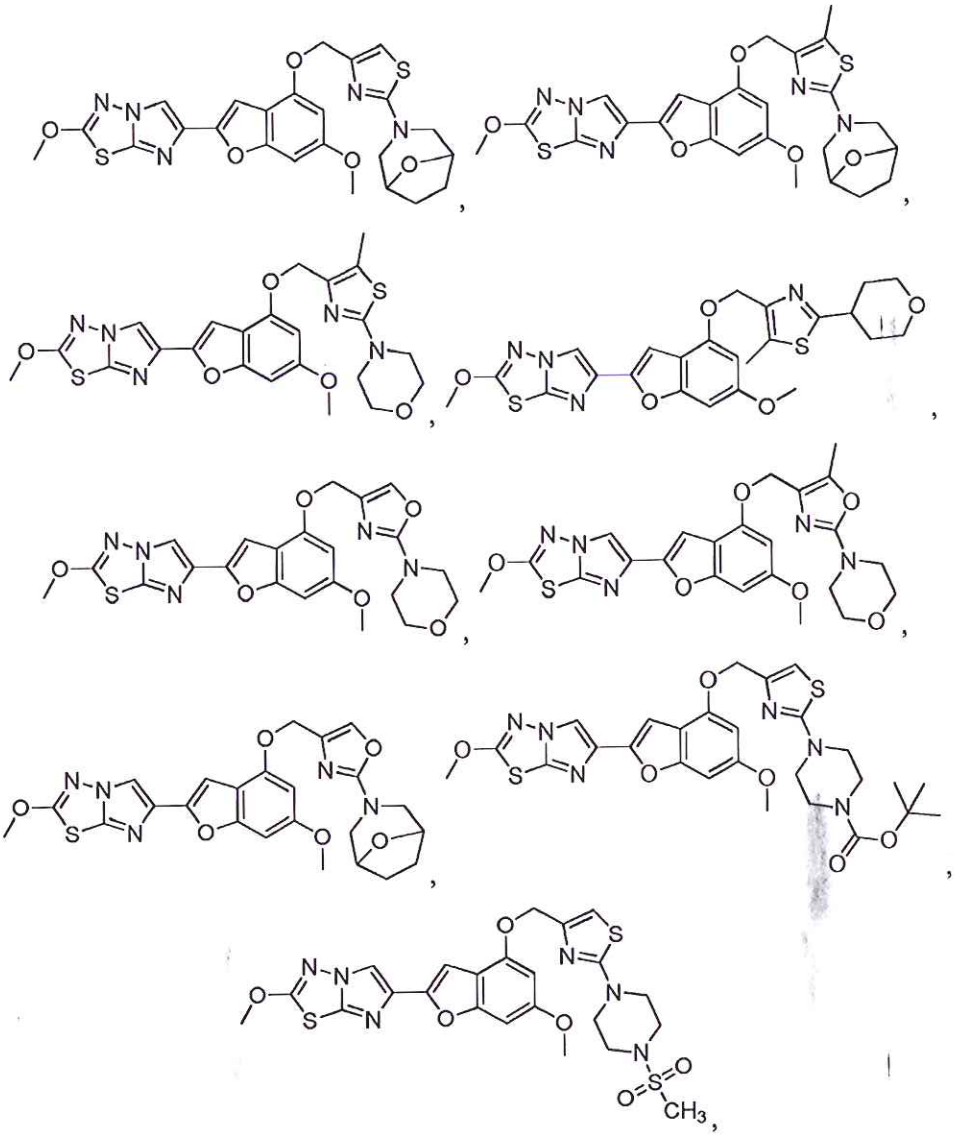

,


,

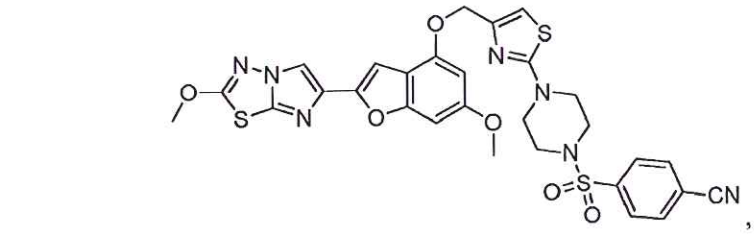
5

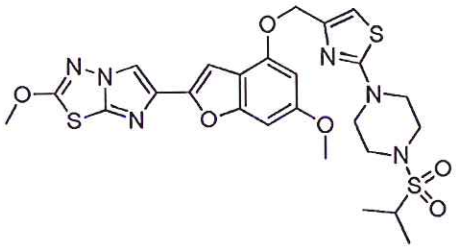


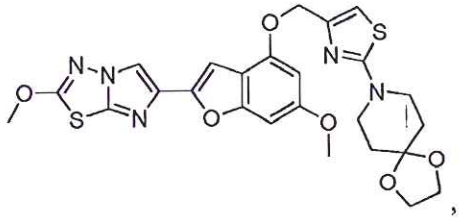

,

,

,

,

,

,

,

,

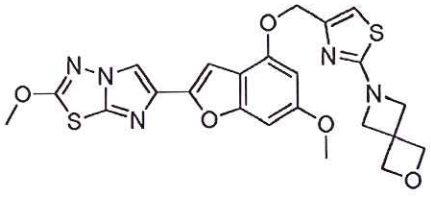


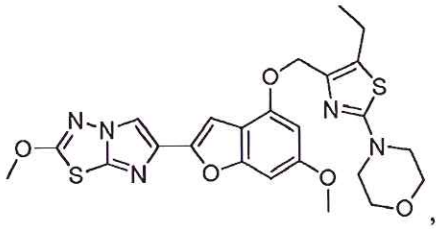
5

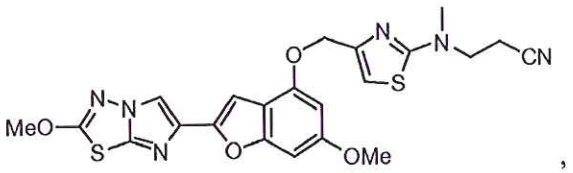


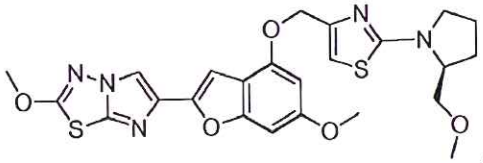




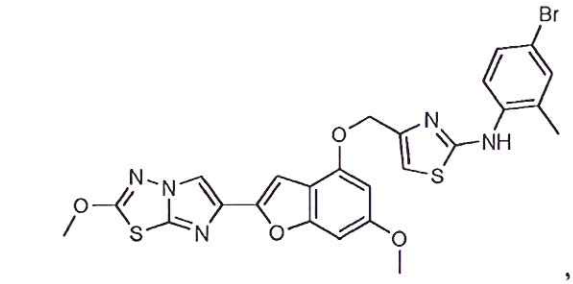


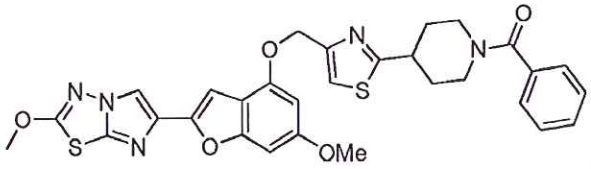


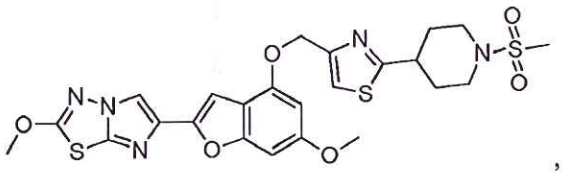




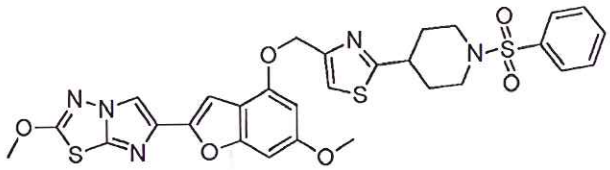
5



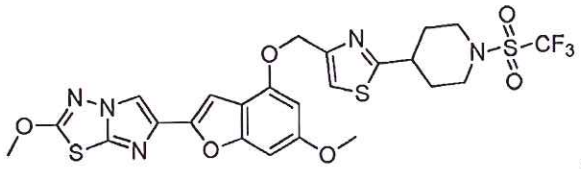




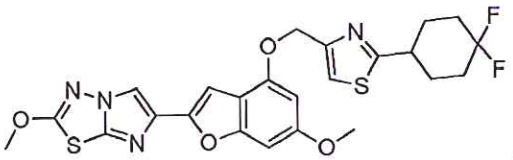
5



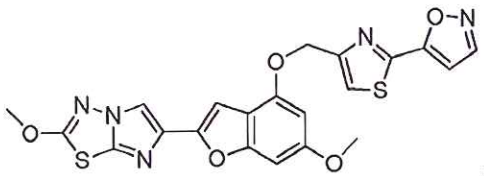
,



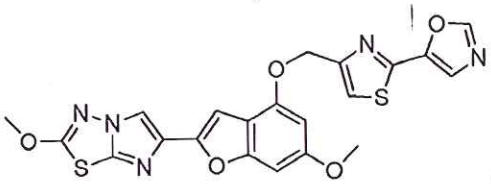
,



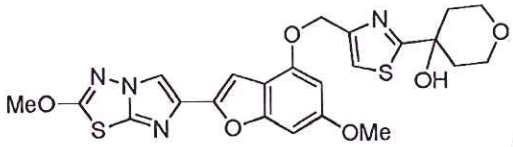
,



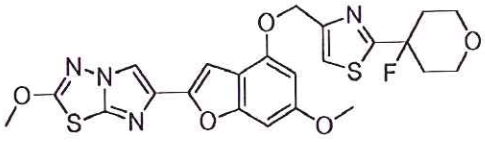
,



,

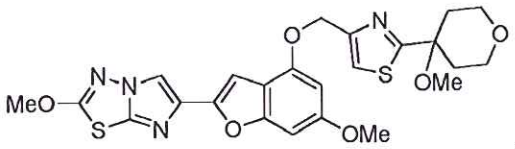


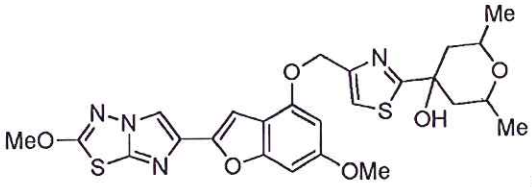
,

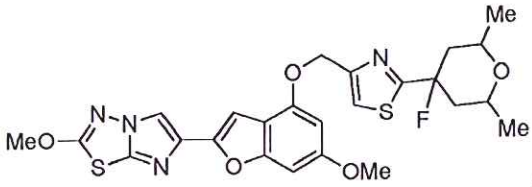


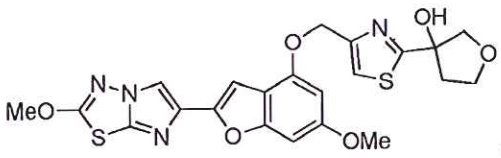
,

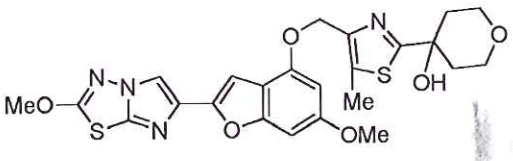
5

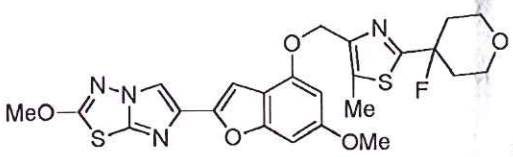

,


,

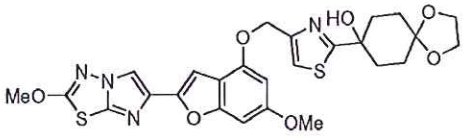
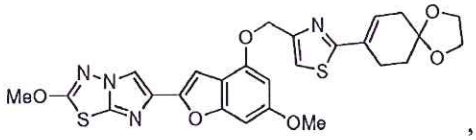
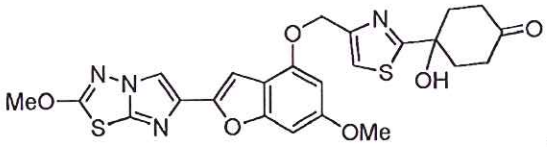
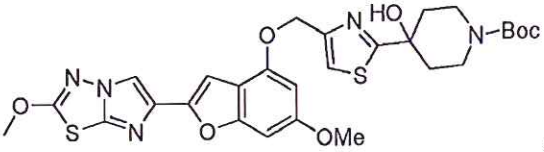

,

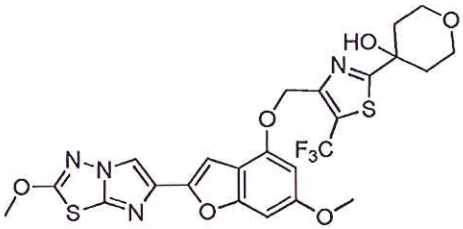
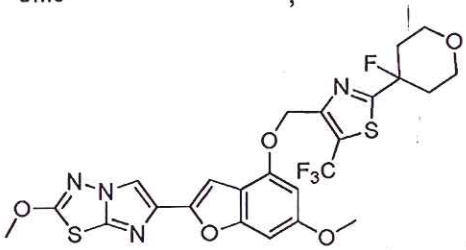
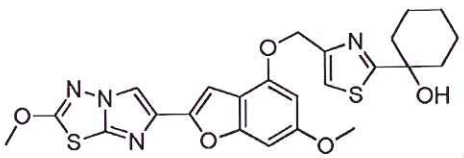
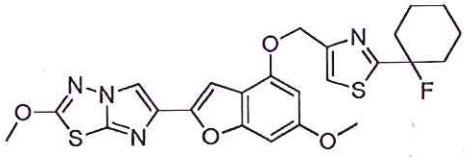

,

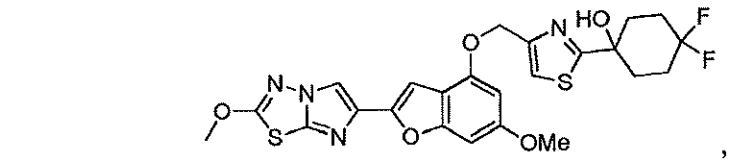

,

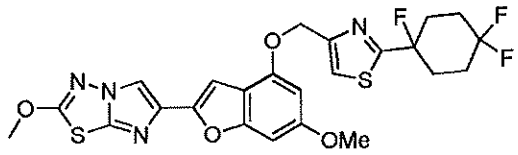

,

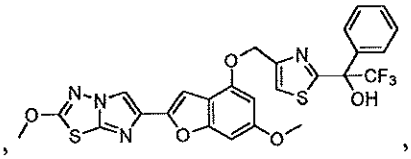
5

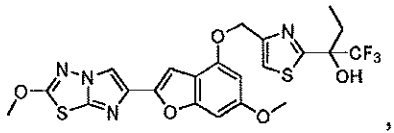





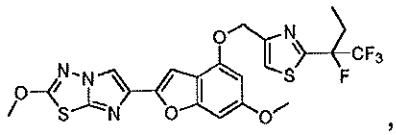





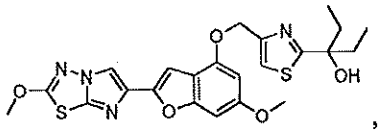


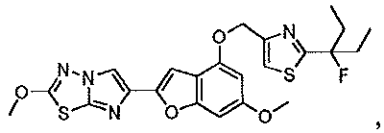


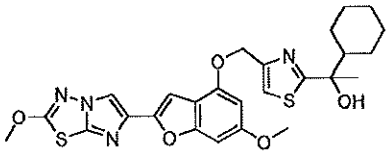


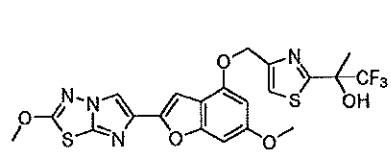


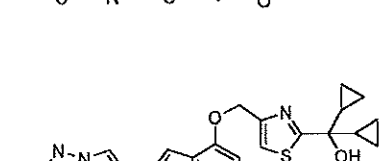


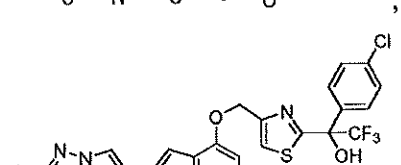


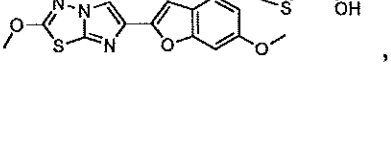


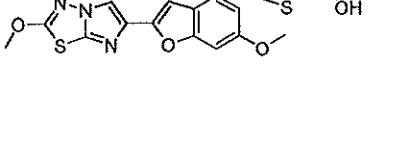






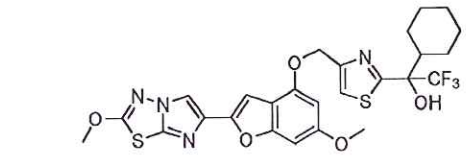
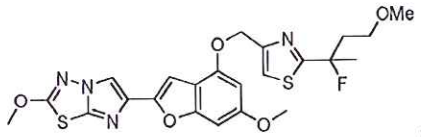
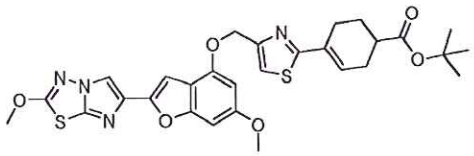
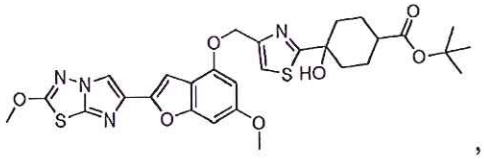
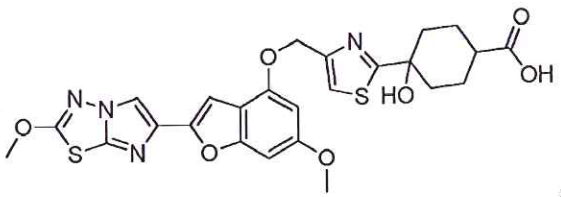
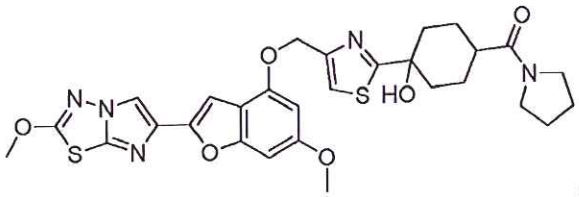






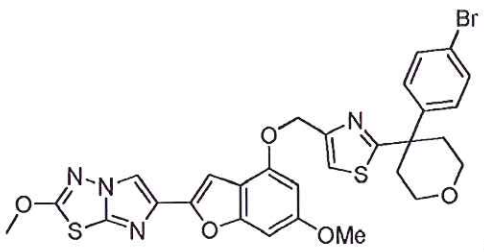
5

640

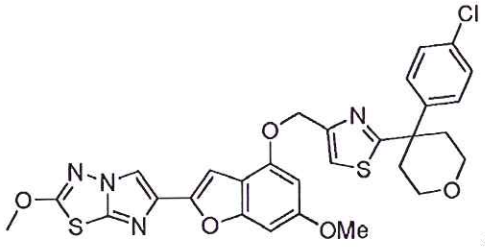

,

,


,

,

,

,

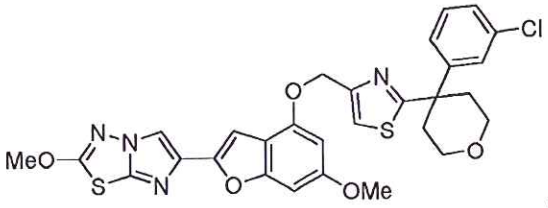
5


Br
N
N
O
S
N
O
O
N
S
O
OMe

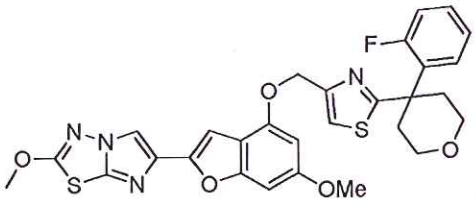
,


Cl
N
N
O
S
N
O
O
N
S
O
OMe

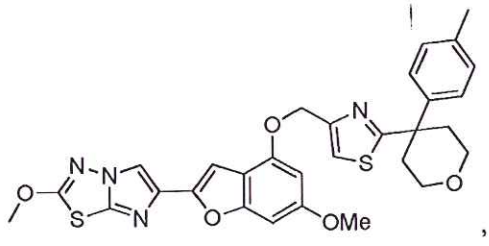
,


Cl
MeO
N
N
S
N
O
O
N
S
O
OMe

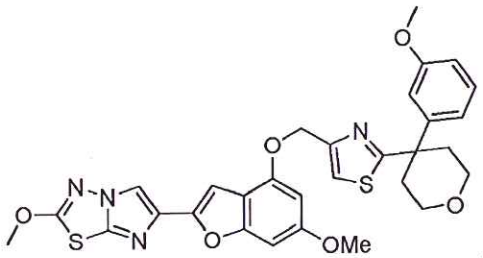
,


F
O
N
S
O
O
N
N
S
N
O
OMe

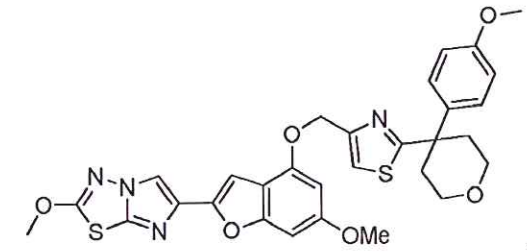
,

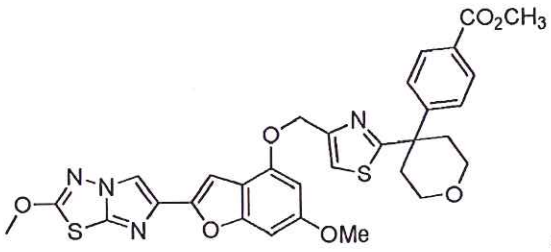

O
N
S
O
O
N
N
S
N
O
OMe

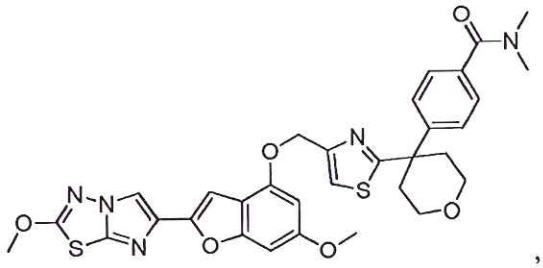
,

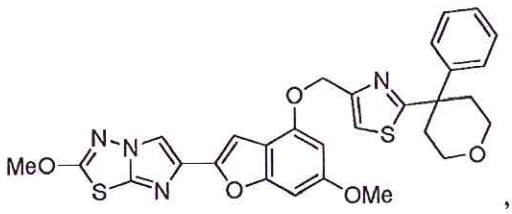

O
O
N
S
O
O
N
N
S
N
O
OMe

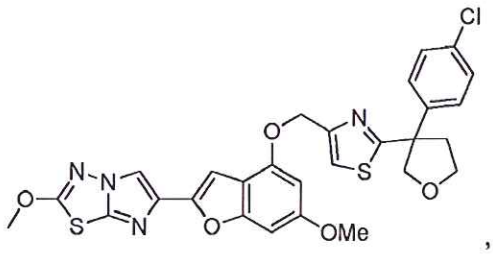
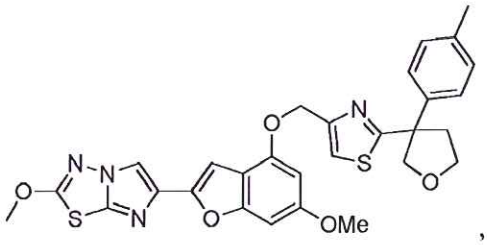
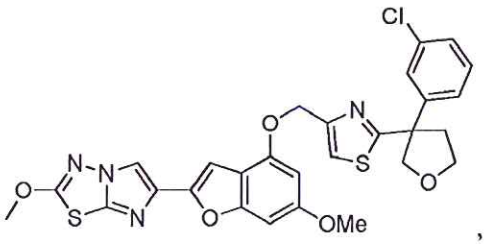
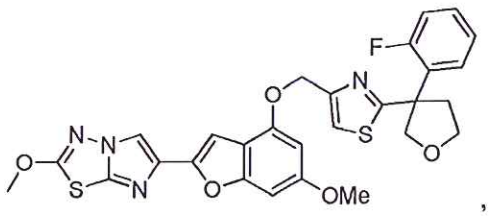
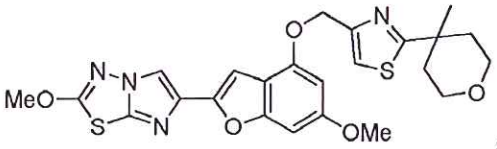
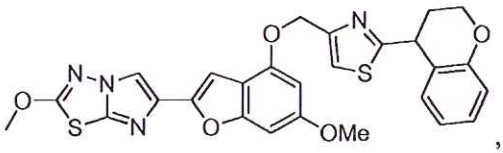
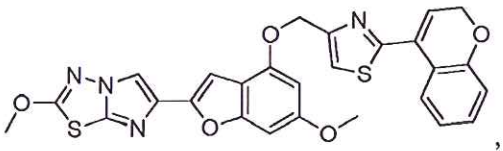
,

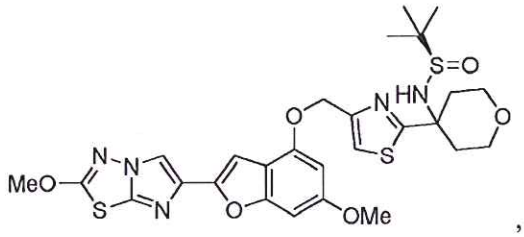

,


,

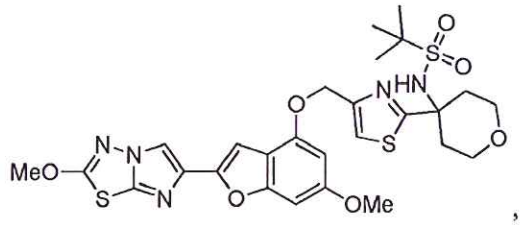

,


,

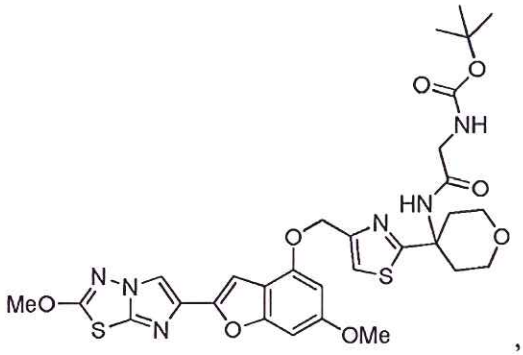









S=O
HN
N
O
S
N
N
MeO
S
N
O
OMe

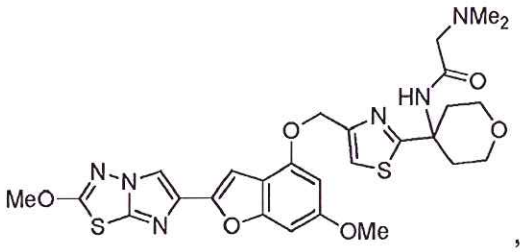
,


O
S
O
HN
N
O
S
N
N
MeO
S
N
O
OMe

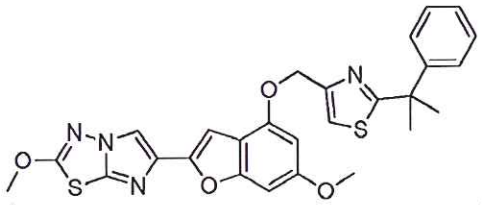
,

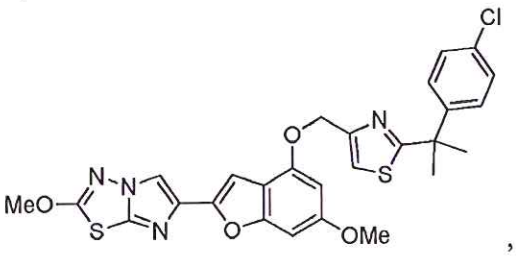

O
O
NH
O
HN
N
O
S
N
N
MeO
S
N
O
OMe

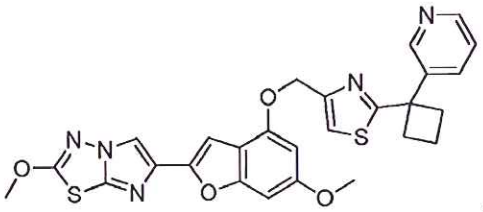
,

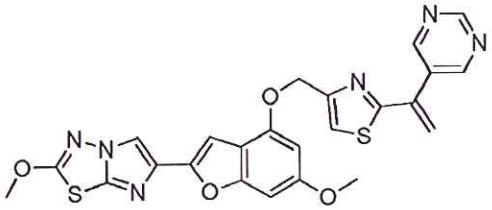

NMe2
O
HN
N
O
S
N
N
MeO
S
N
O
OMe

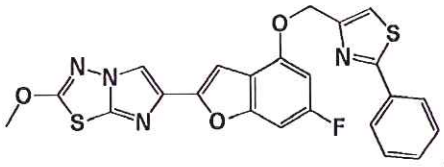
,


,


,


,


,


,

,

5

,

,

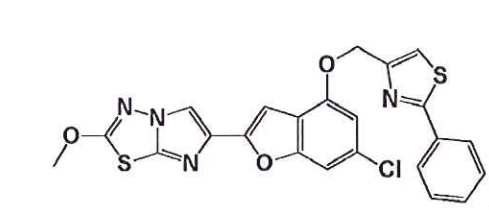
,

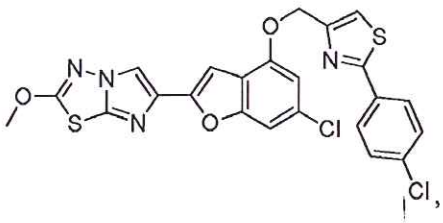
,

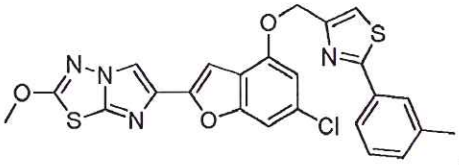
,

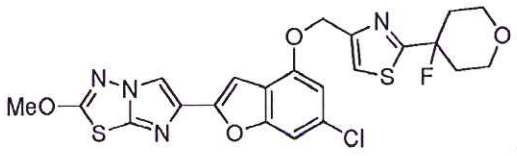
,

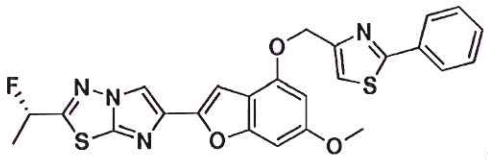
5

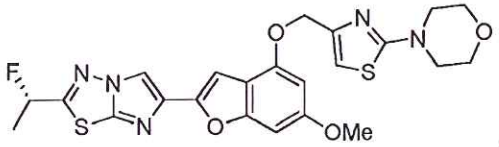


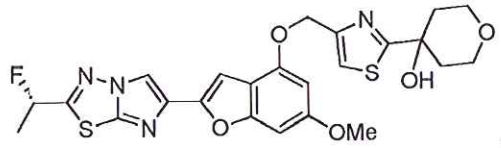


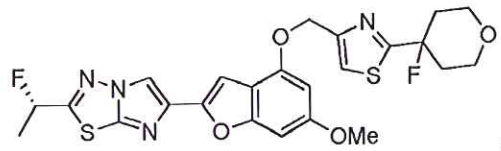


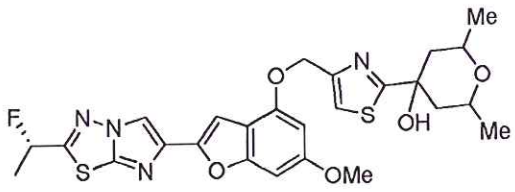


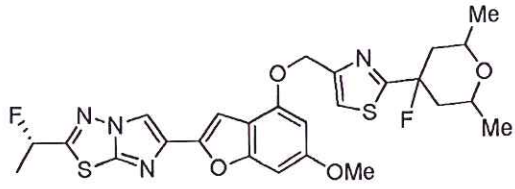


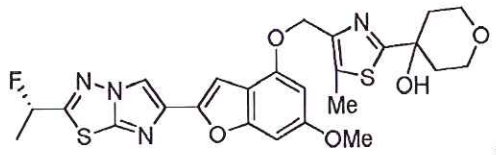


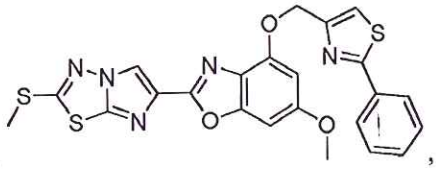

,

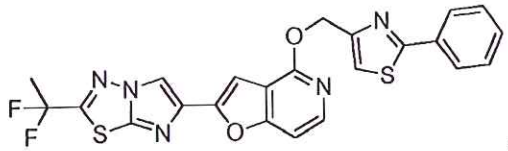

,

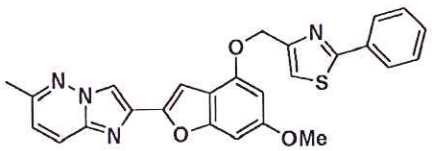

,


,

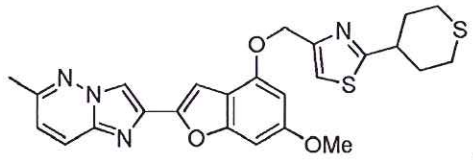
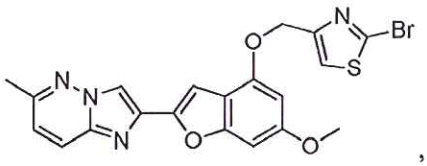
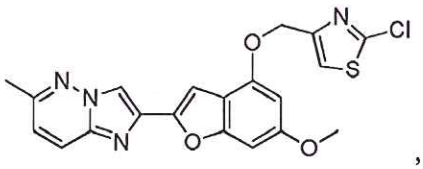
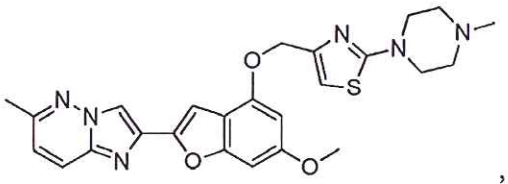
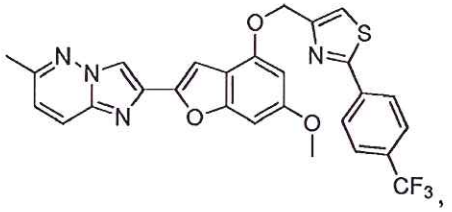
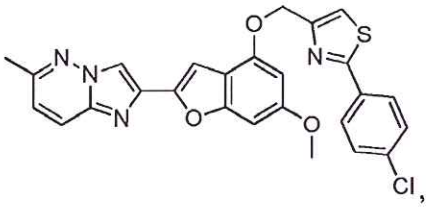
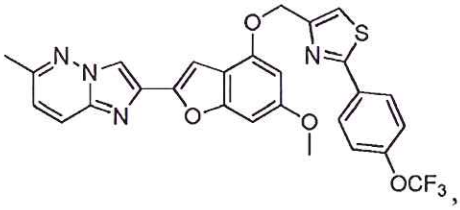
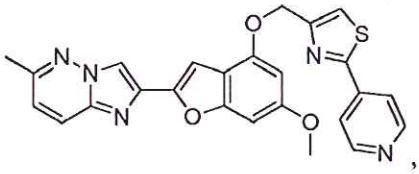
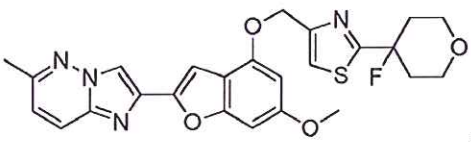
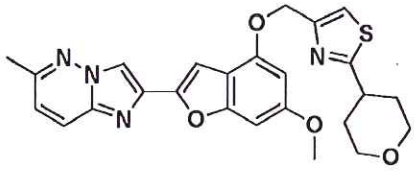

,


,


,

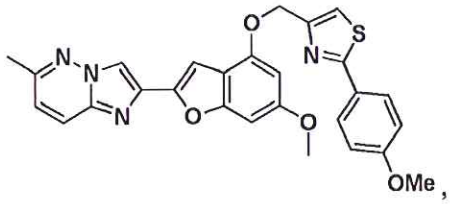

,

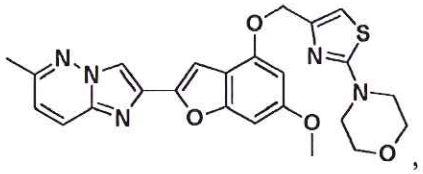
5

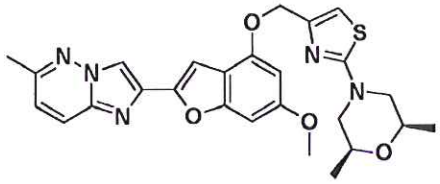

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

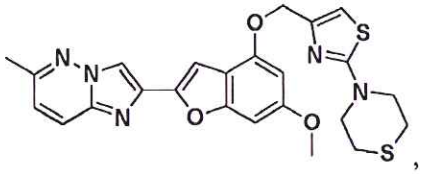
5

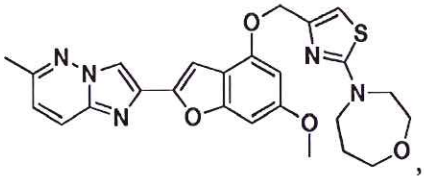
650

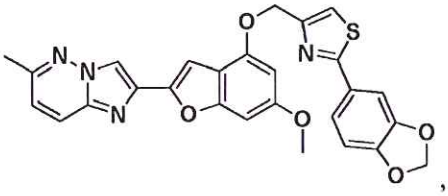


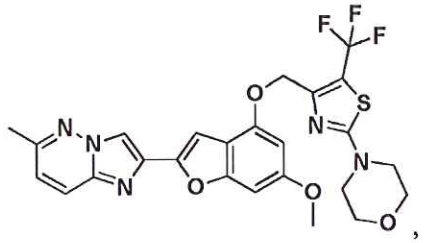


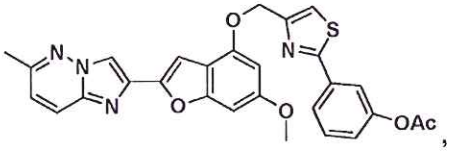


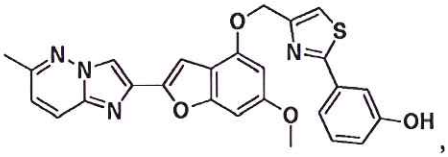


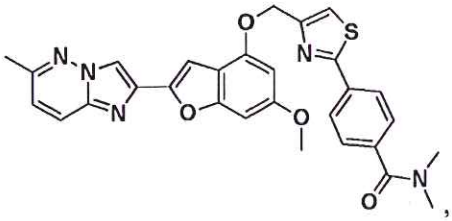




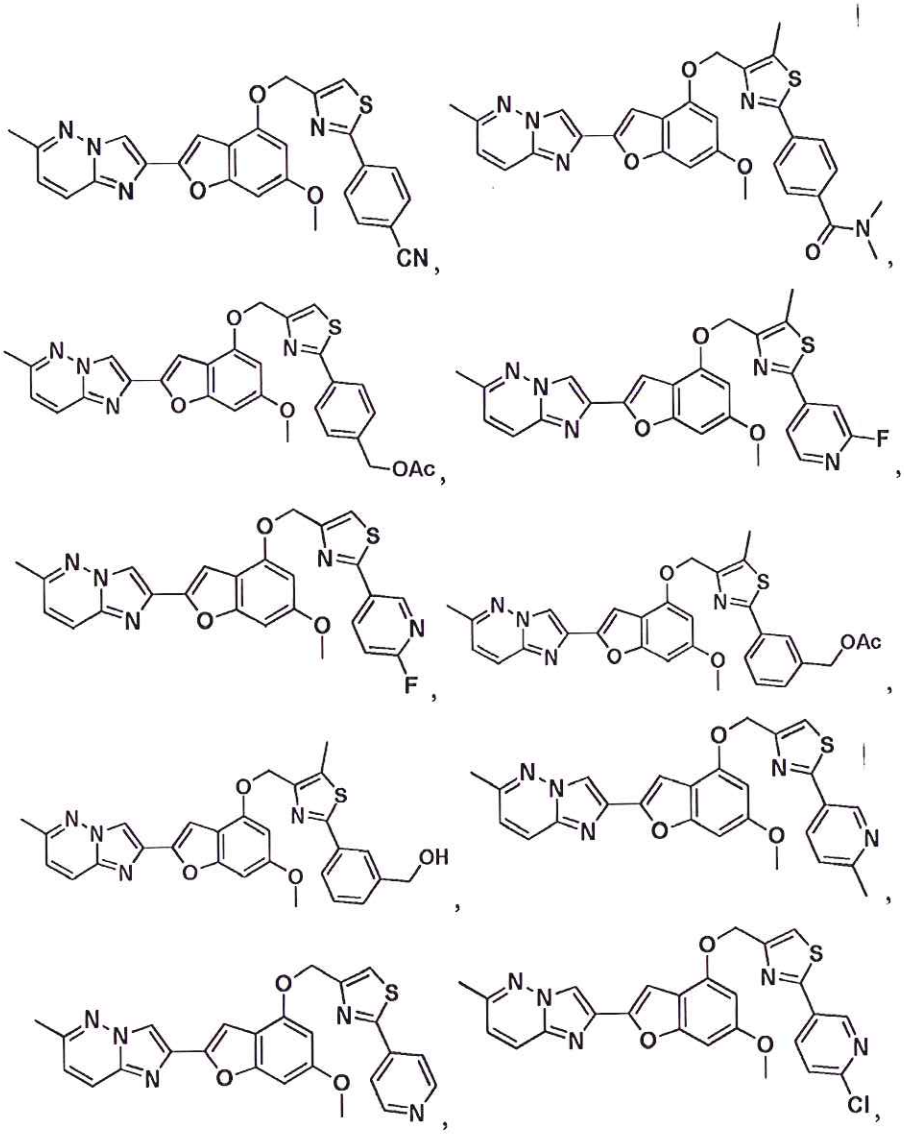




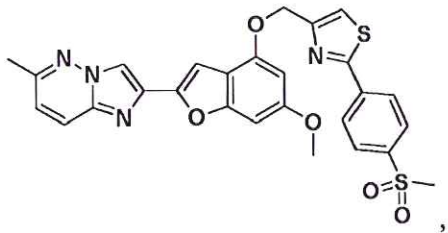
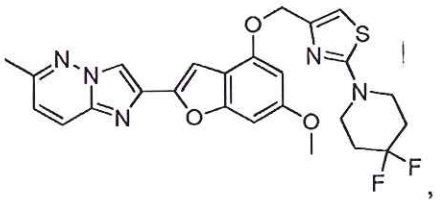
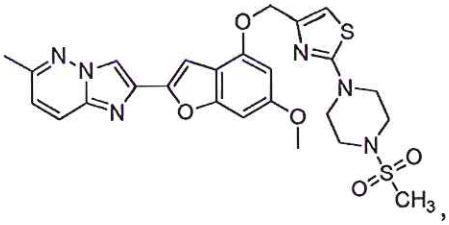
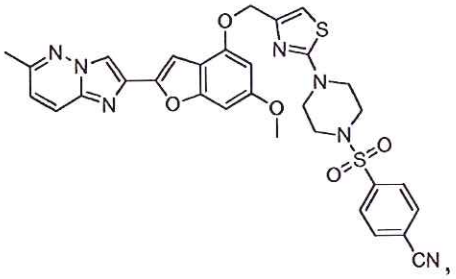
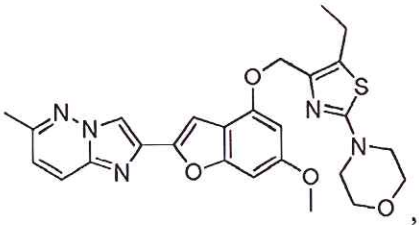
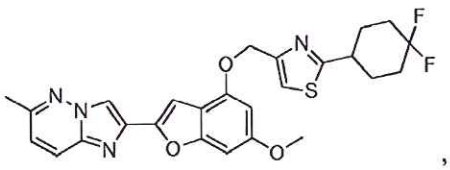
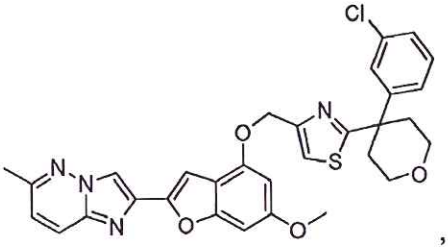
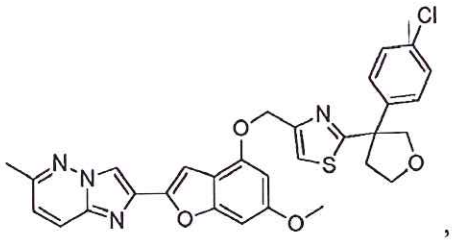


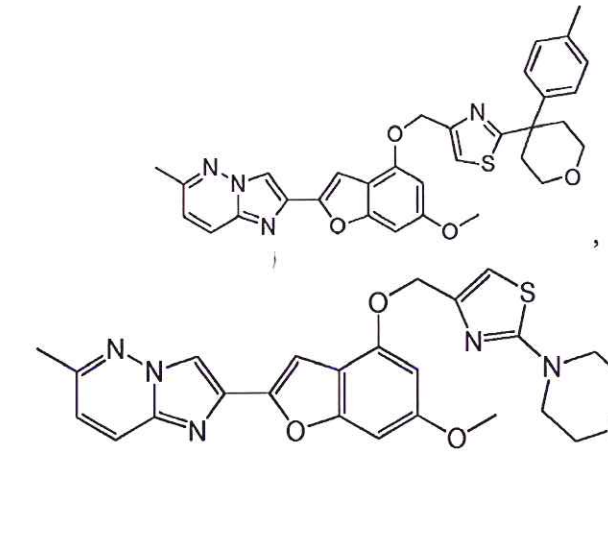


5

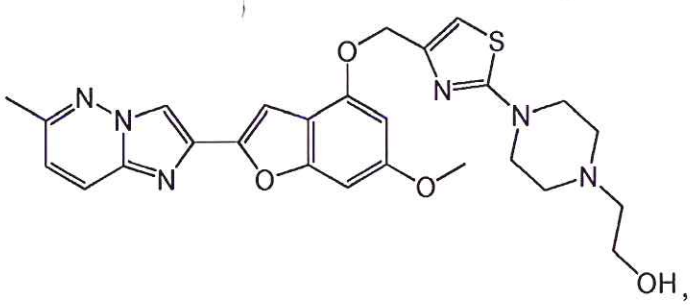


5

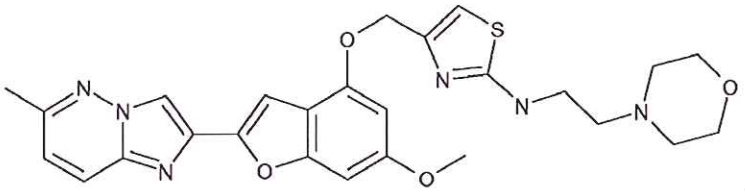

,

,

,

,

,

,

,

,



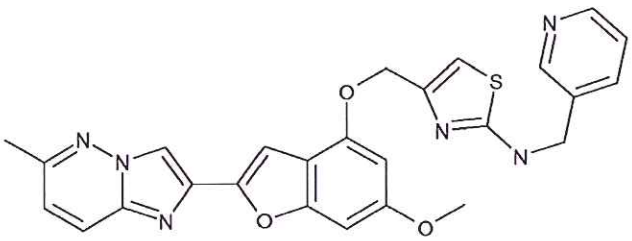
,



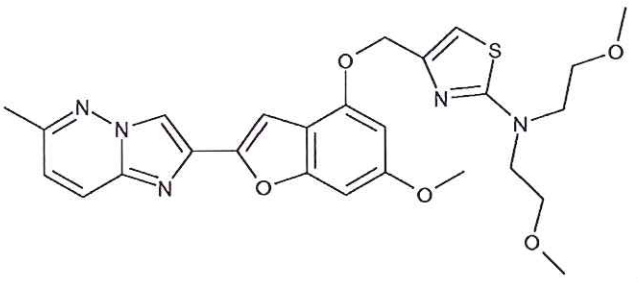
,

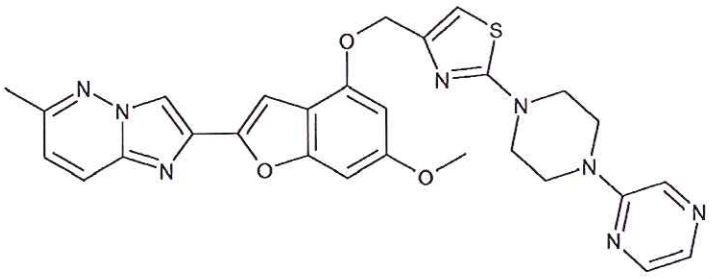


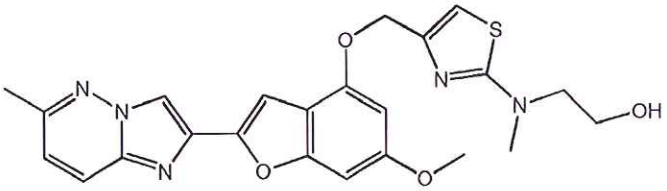
,

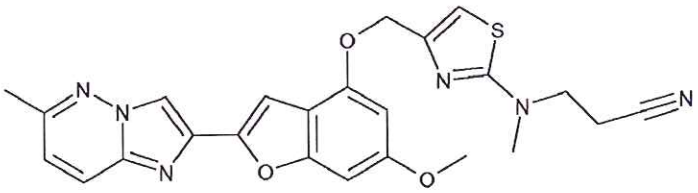


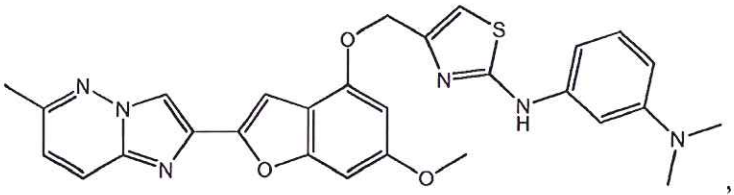
,


,

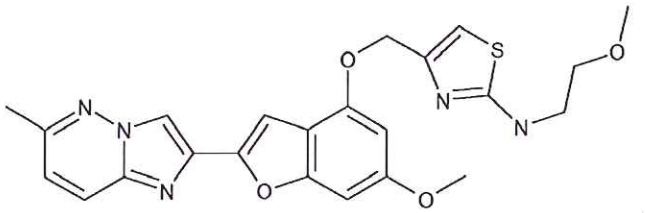

, ,


,

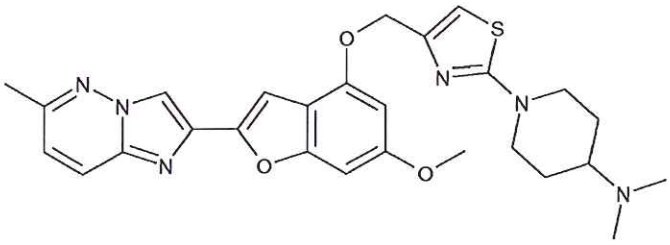

,



,

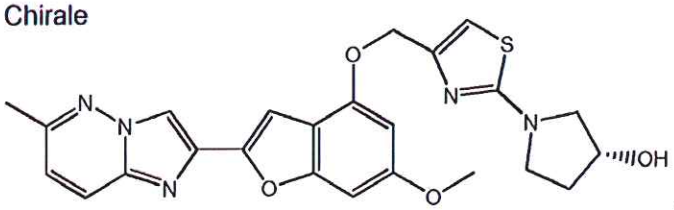


,

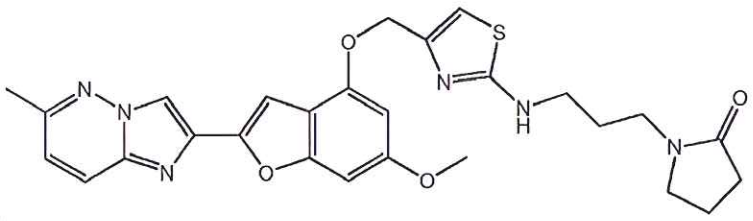


,

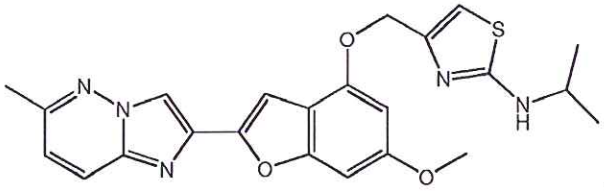
Chirale



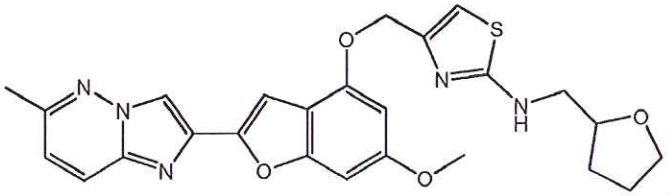
,



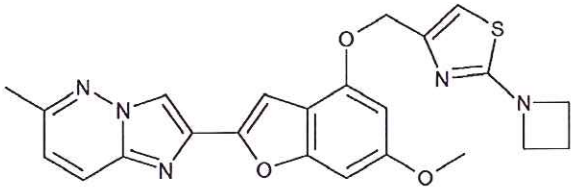
,



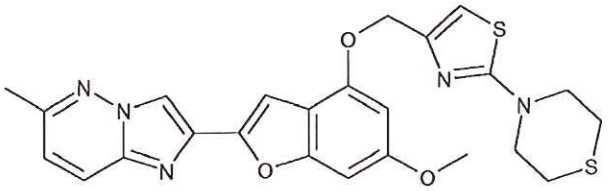
,



,

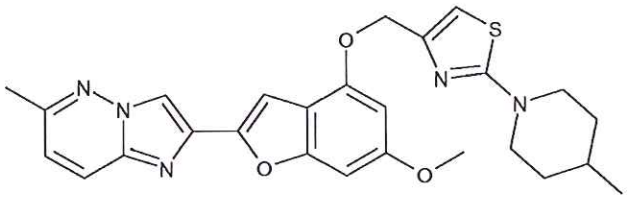


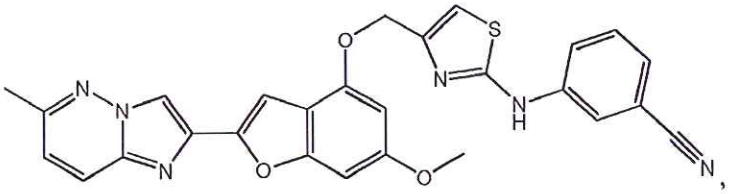
,

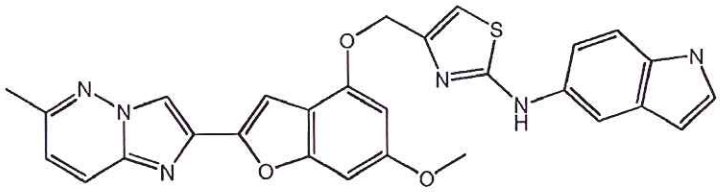


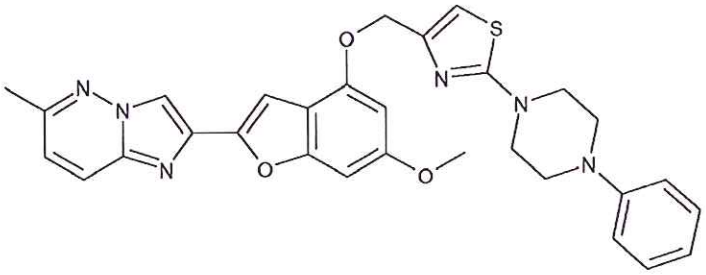
,

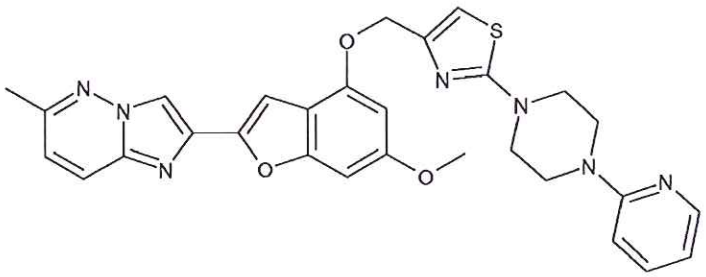
5



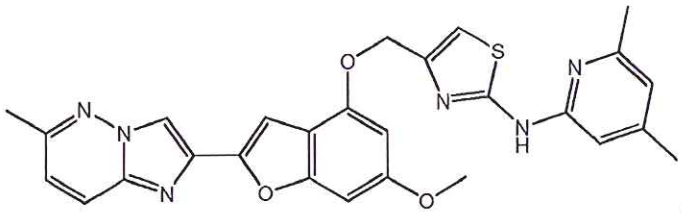




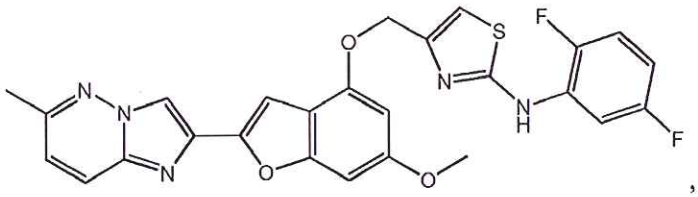




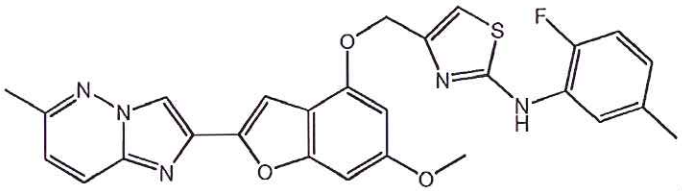
,



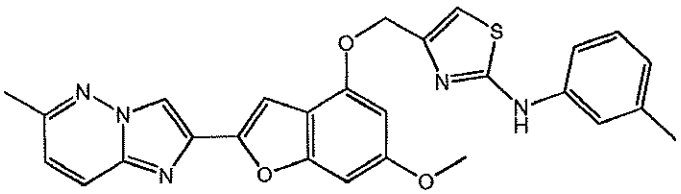
,

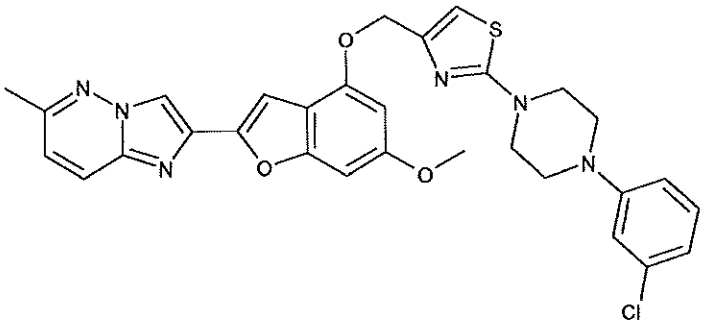


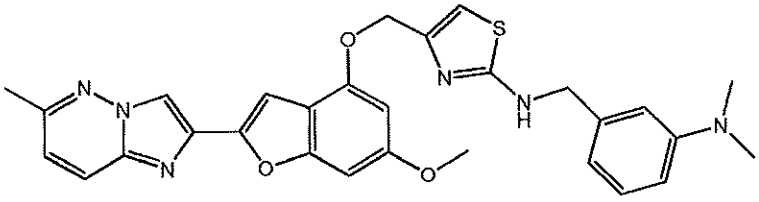
,

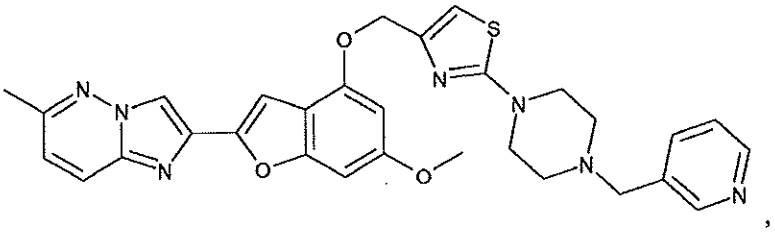


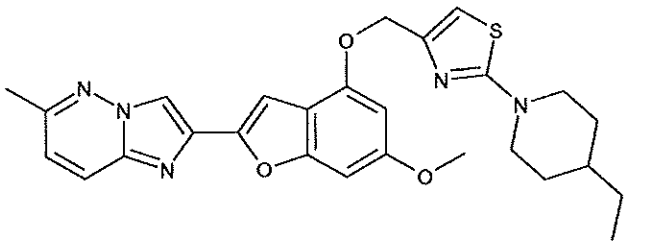
,



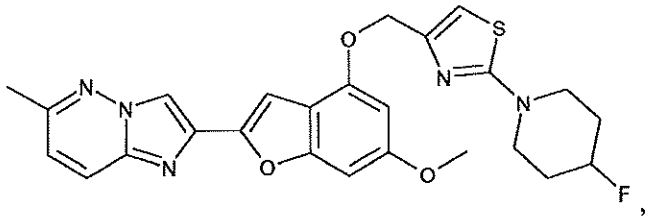




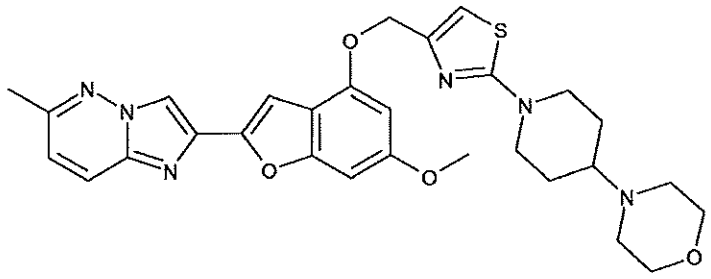




,

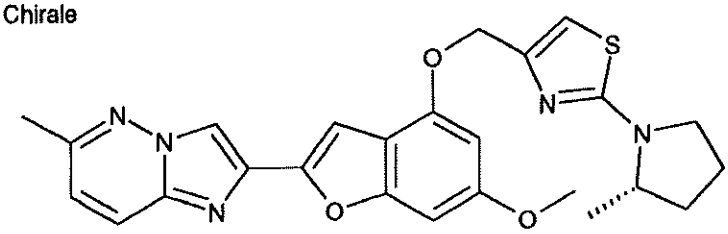


,



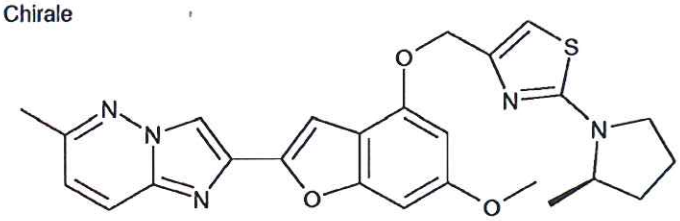
,

Chirale

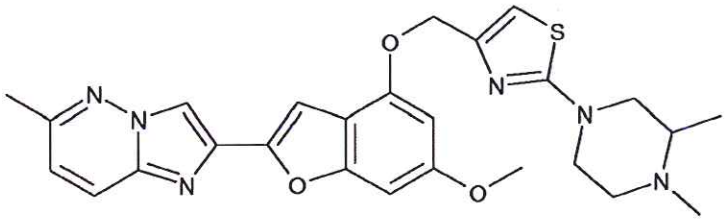


,

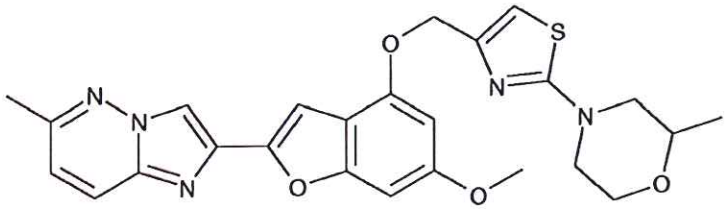
Chirale



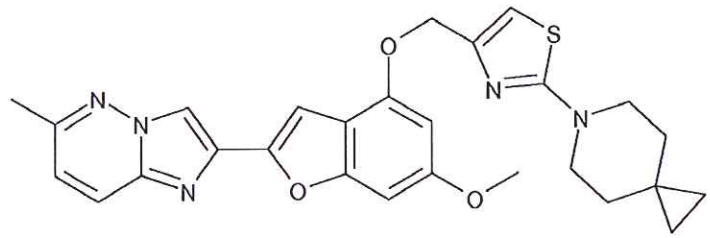
,



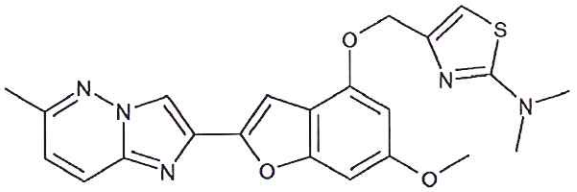
,



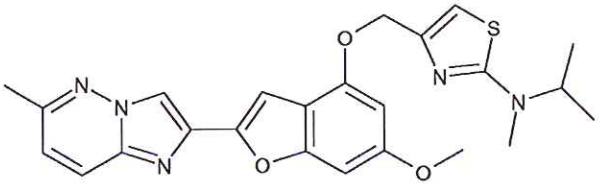
,



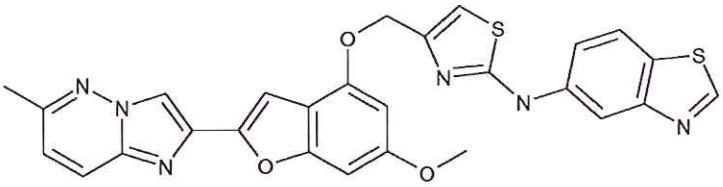
,



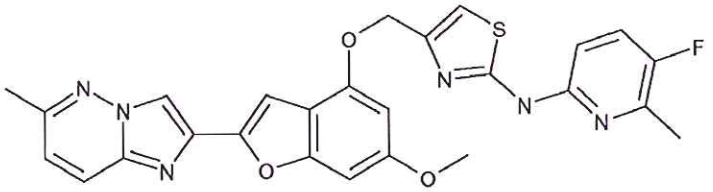
,



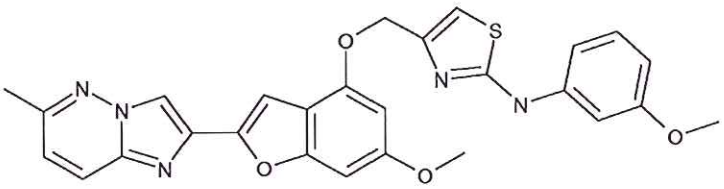
,



,

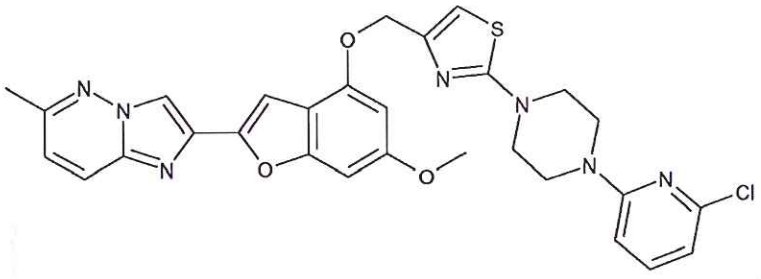


,

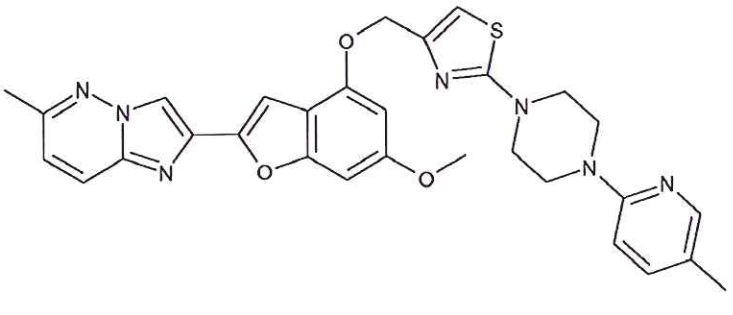


,

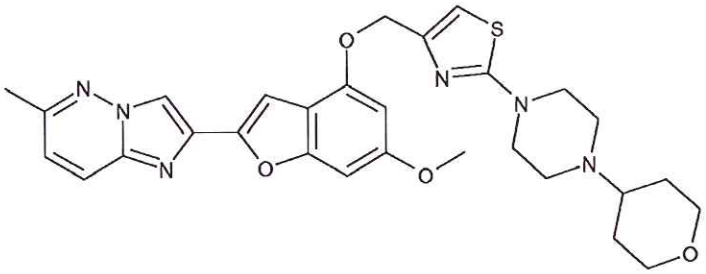
5



,

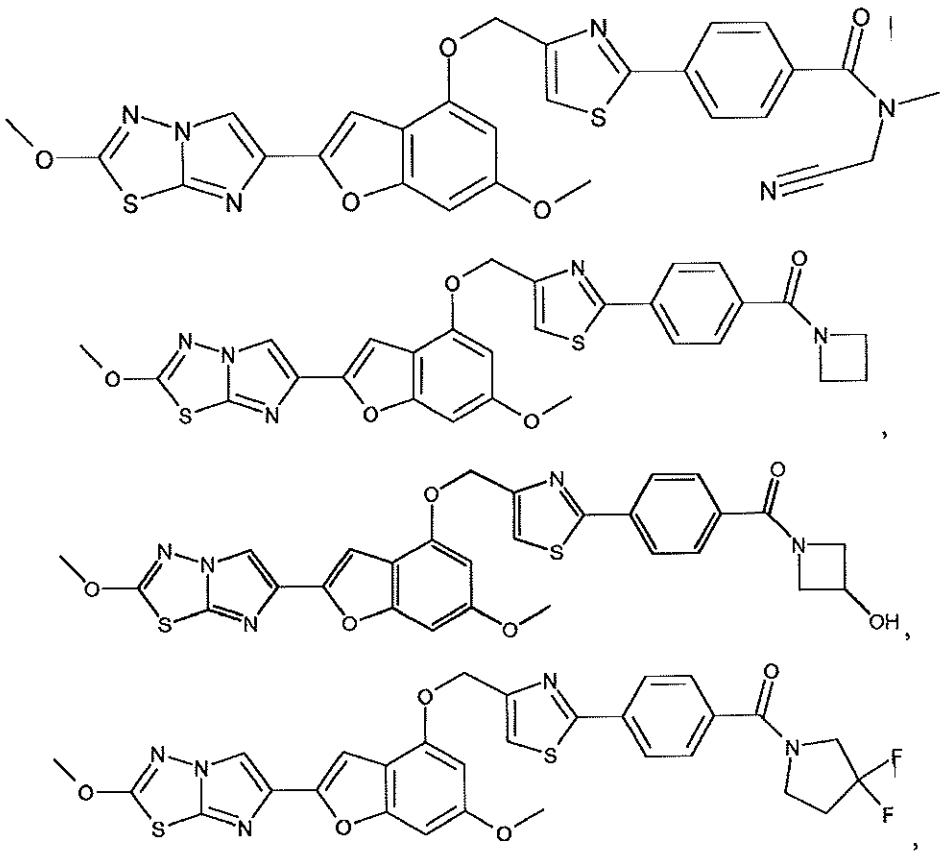


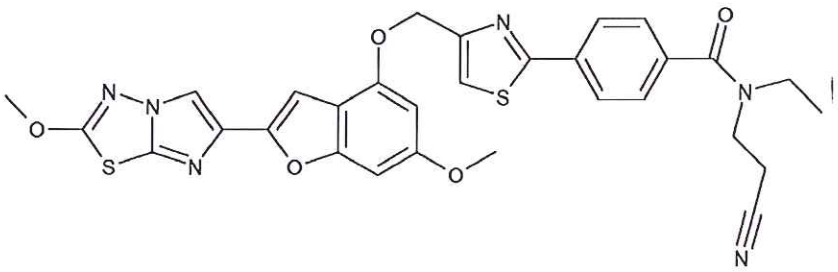
,



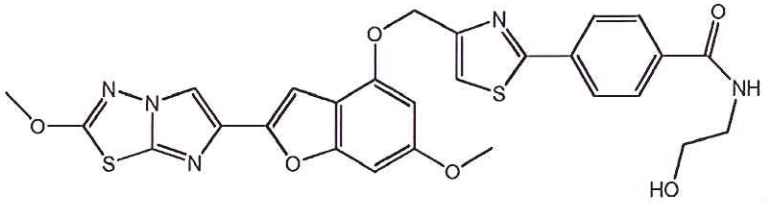
,

,

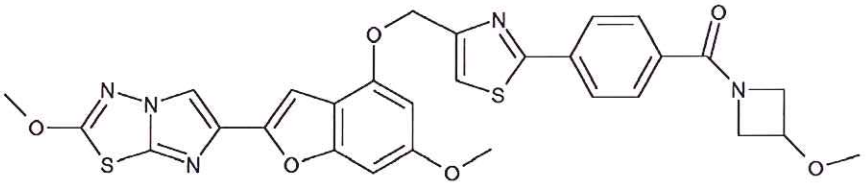




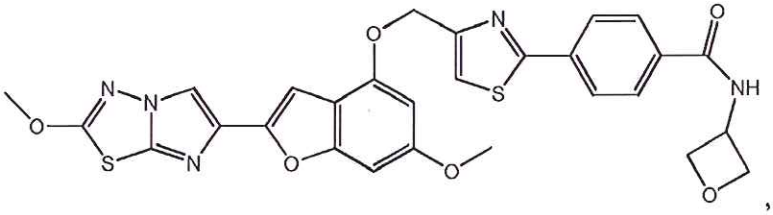
,



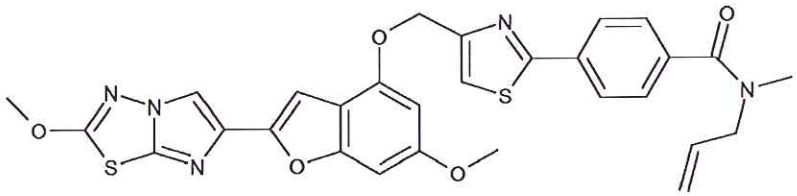
,

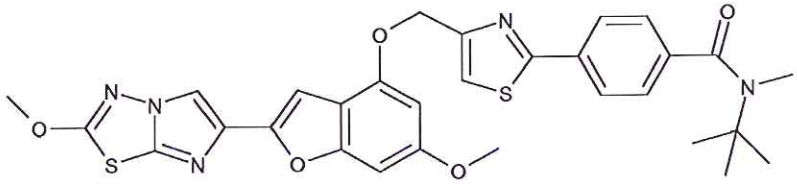


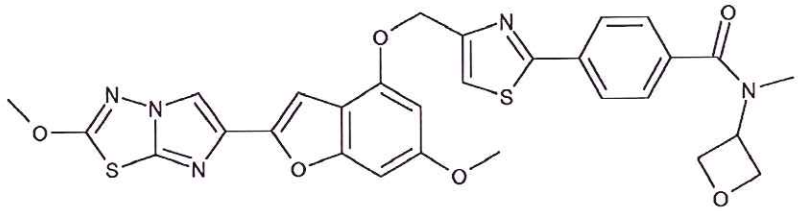
,

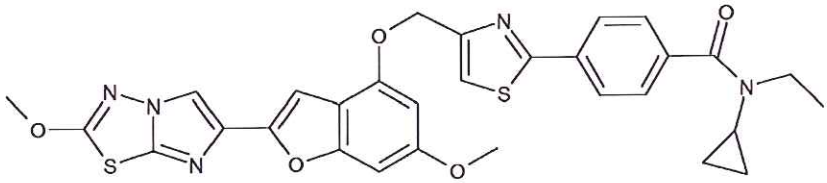


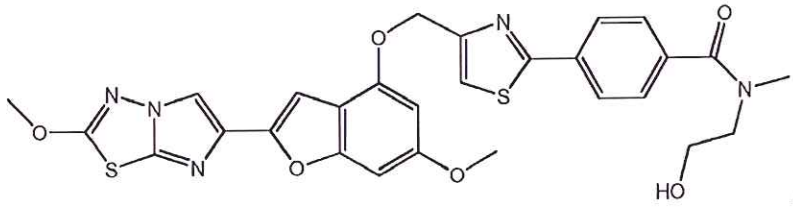
,



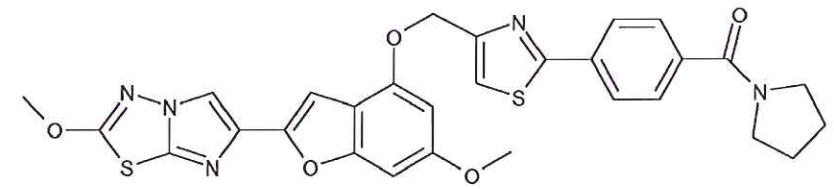


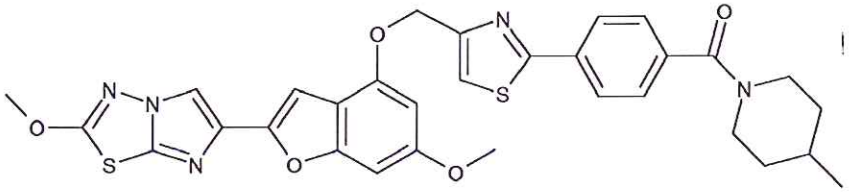


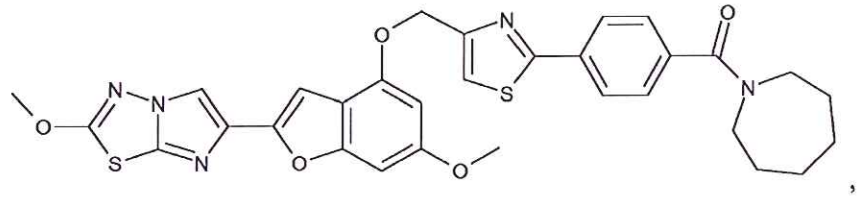


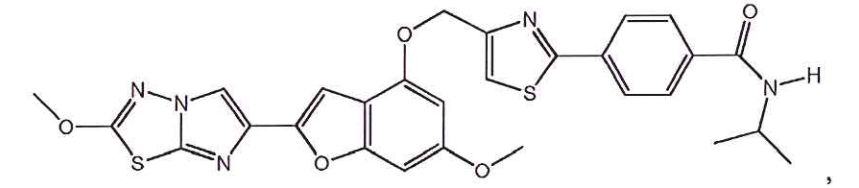


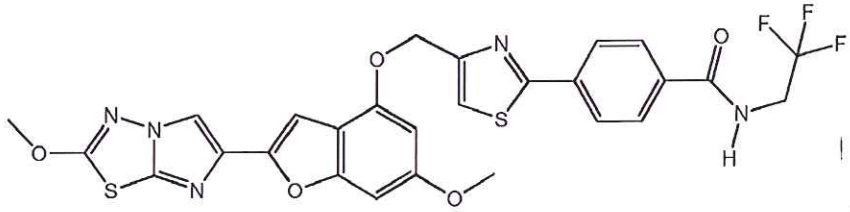
5



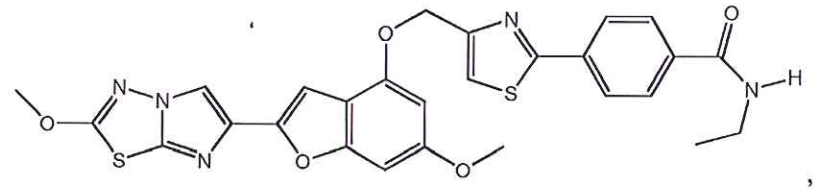


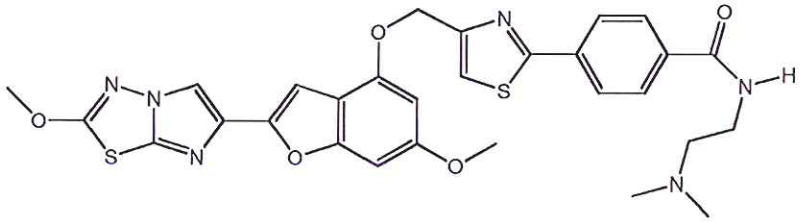


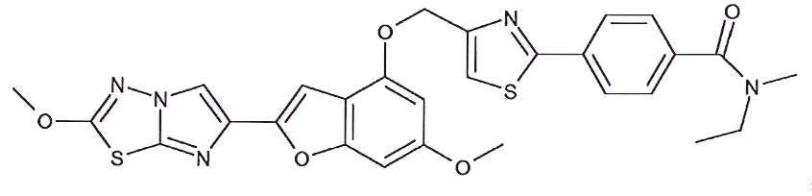


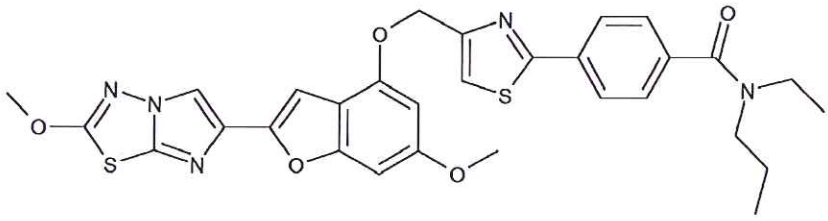


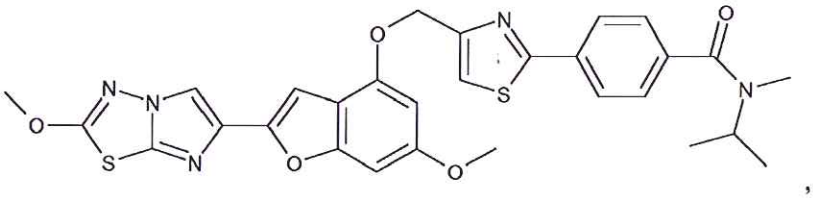
5

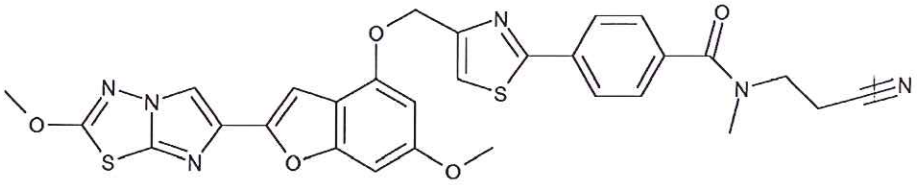


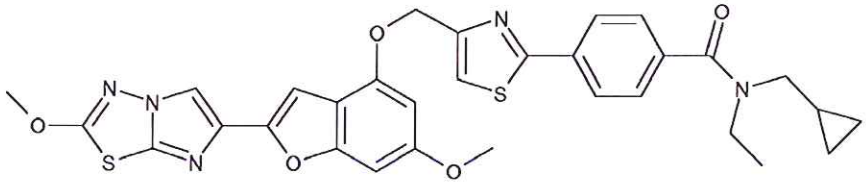


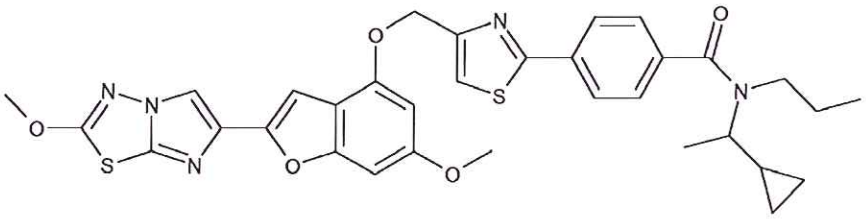


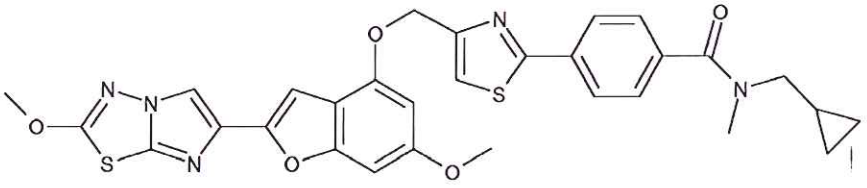


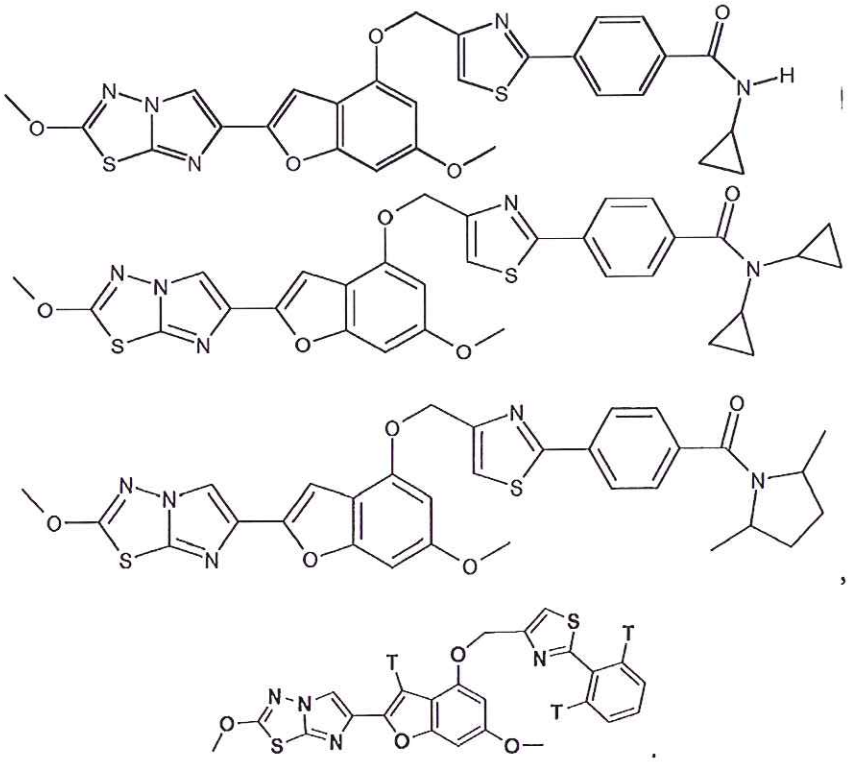












13. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:

Y è S o -CH=CH-;

R^1 è selezionato dal gruppo costituito da:

CH_3,

SCH_3,

OCH_3,

$CH(CH_3)F$,

$C(CH_3)F_2$, e

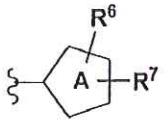
CF_3;

X^1 è CH o N;

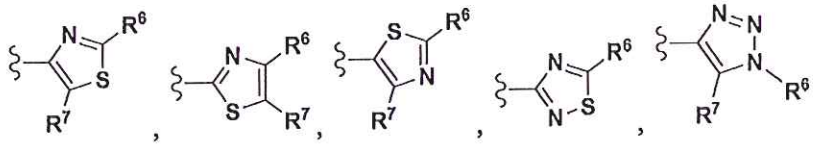
ciascuno di X^2 e X^4 è CH; e

X^3 è CR^3 dove R^3 è OCH_3, F o Cl;

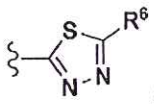
l'anello eteroarilico di 5 componenti



è selezionato dal gruppo costituito da



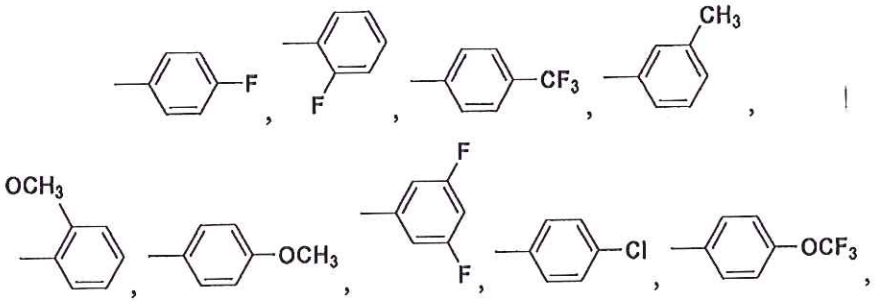
e

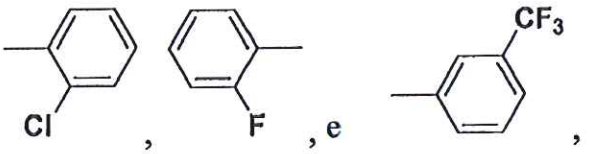


;

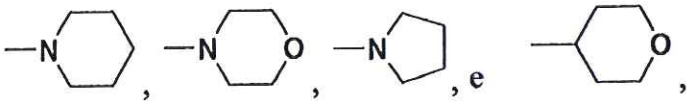
R^6 è selezionato dal gruppo costituito da:

a) fenile o fenile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da

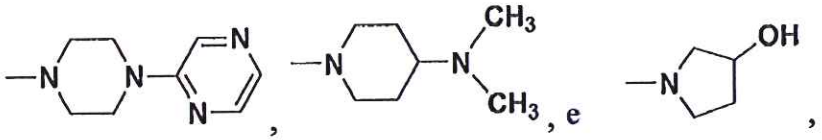




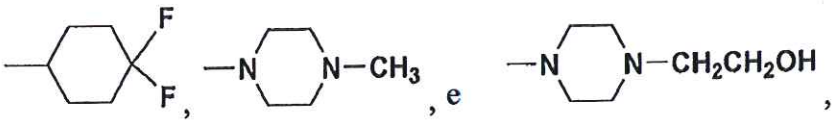
b) eterociclile che è selezionato dal gruppo costituito da



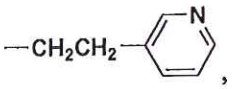
c) eterociclile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da



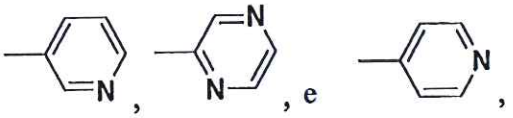
d) cicloalchile che è selezionato dal gruppo costituito da



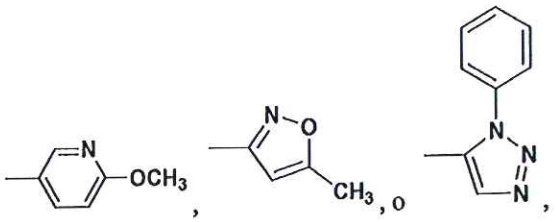
e) eteroaril-alchile C_1-C_3 che è



f) eteroarile che è selezionato dal gruppo costituito da



g) eteroarile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da



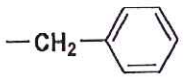
h) aloalchile che è $-CF_3$,

i) alo che è Br,

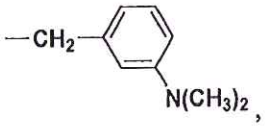
j) alcossialcossialchile che è $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$,

k) alchile che è selezionato da $-CH_2CH_3$ o CH_3,

l) aril-alchile C_1-C_3 che è selezionato da

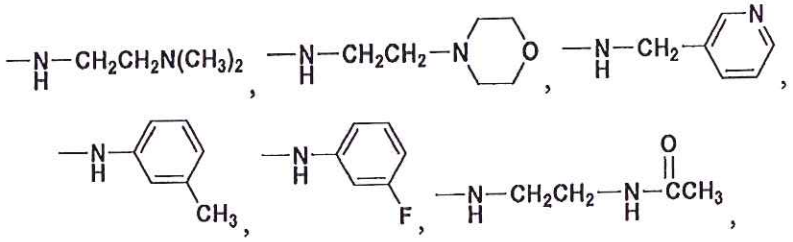


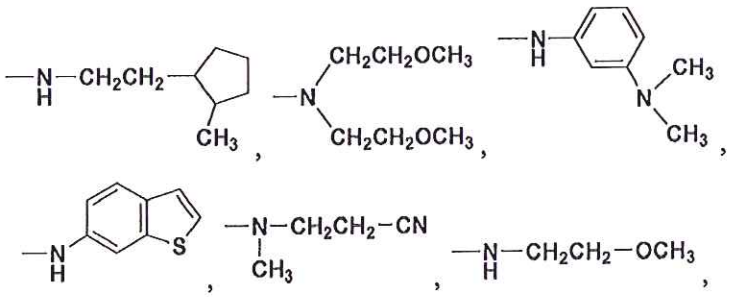
o



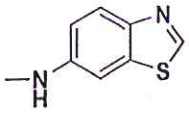
m) H,

n) $-NR^{11}R^{12}$ che è selezionato dal gruppo costituito da





e

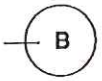


;

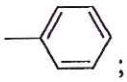
e

R^7 è selezionato da H o alchile C_1-C_4.

14. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:



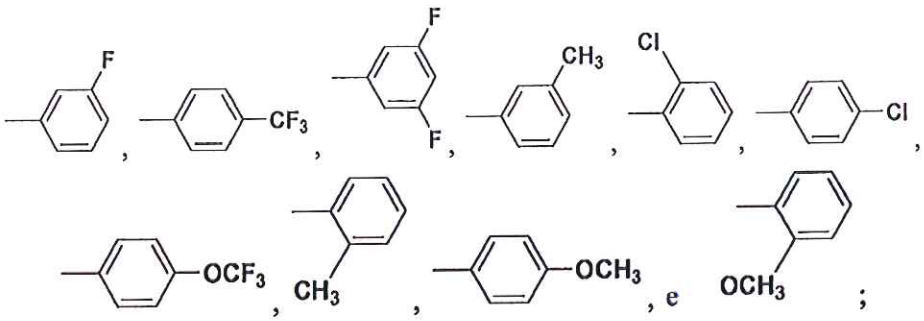
è selezionato dal gruppo costituito da



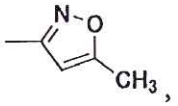
;

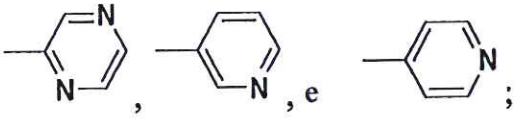
fenile sostituito che è selezionato dal gruppo costituito da

,

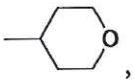


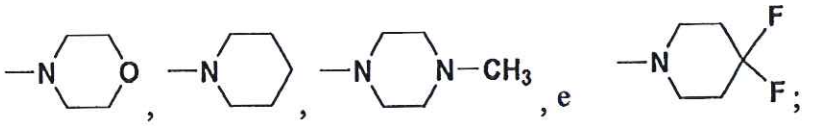
eteroarile che è selezionato dal gruppo costituito da



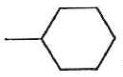


eterociclile che è selezionato dal gruppo costituito da





e cicloalchile che è

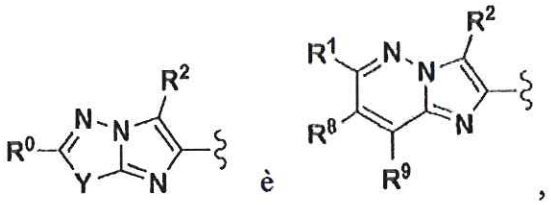


;

e

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H e alchile C_1-C_4.

15. Composto come definito nella rivendicazione 1, in cui:



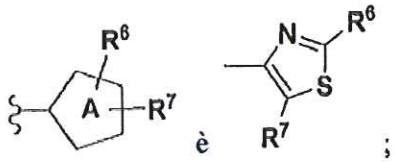
dove

R^1 è CH_3;

X^1 è CH;

R^2 è H;

R^3 è OCH_3;



R^6 è selezionato dal gruppo costituito da:

a) fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da cloro, $-CF_3$, ciano, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-SO_2CH_3$ e $(C=O)N(CH_3)_2$;

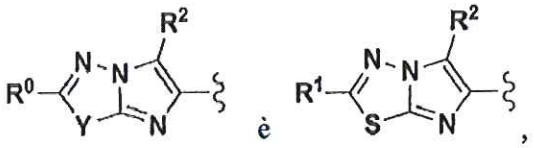
b) piridinile o pirimidinile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, cloro, $-CH_3$ e $-OCH_3$; e

c) piperidinile, morfolinile o tiomorfolinile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, OH, $-CH_3$ ed $-NH_2$;

R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H e $-CH_3$; e

ciascuno di R^8 ed R^9 è H.

16. Composto come definito nella rivendicazione 1 in cui:



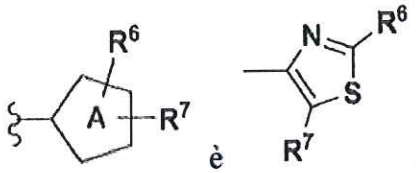
dove

R^1 è OCH_3, $-CHFCH_3$ o $-CF_2CH_3$;

R^2 è H;

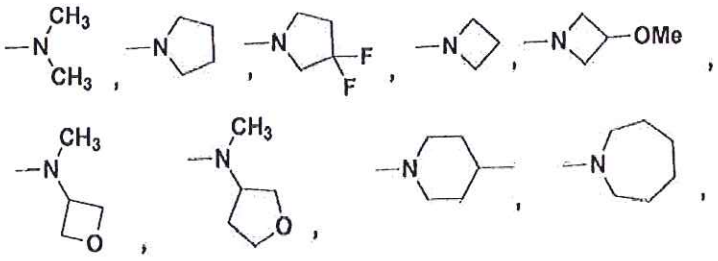
X^1 è CH;

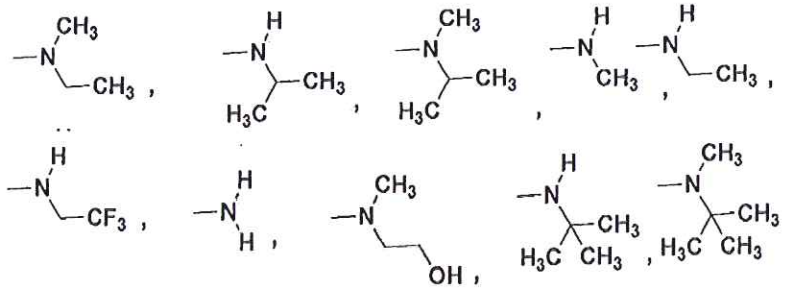
R^3 è OCH_3 o fluoro;



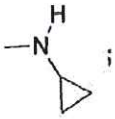
R^6 è selezionato dal gruppo costituito da:

a) fenile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, cloro, $-CH_3$, $-CF_3$, OH, ciano, $-CH_2CN$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-CH_2OH$ $-C(CH3)_2OH$, $-SO_2CH_3$ e $(C=O)NR^{11}R^{12}$, in cui $NR^{11}R^{12}$ è selezionato da:





o



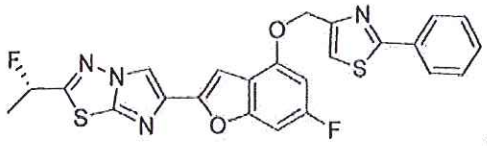
b) piridinile o pirimidinile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, cloro, $-CH_3$ e $-OCH_3$;

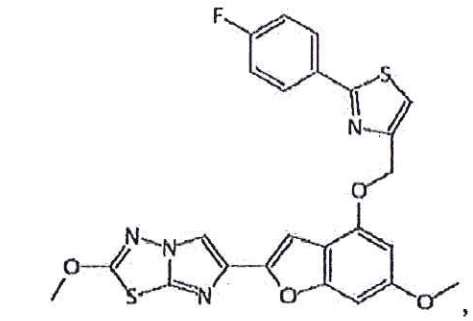
c) tetraidropiranile, tetraidrotiopiranile, piperidinile, morfolinile, tiomorfolinile o piperazina sostituito/a con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, OH, $-CH_3$ ed $-NH_2$; e

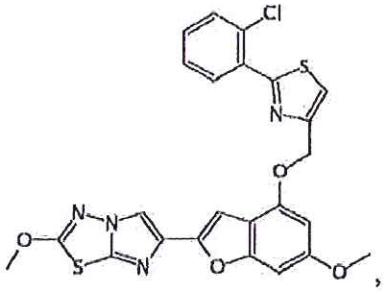
d) cicloesile sostituito con 0 - 3 gruppi indipendentemente selezionati dal gruppo costituito da fluoro, OH ed NH_2; e

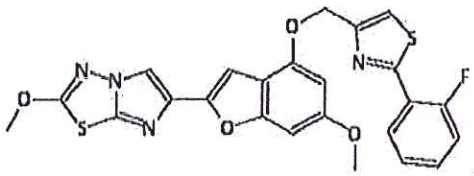
R^7 è selezionato dal gruppo costituito da H e $-CH_3$.

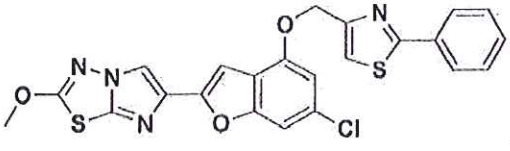
17. Composto della rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato da

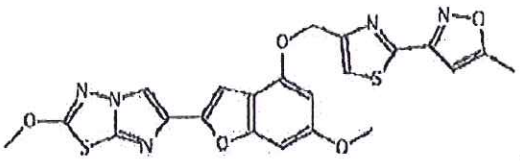


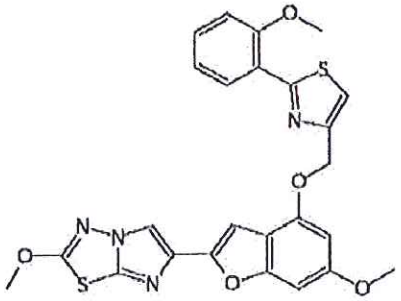


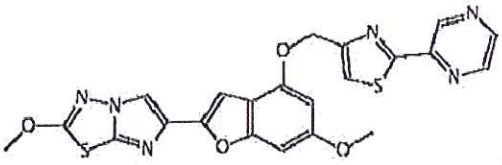


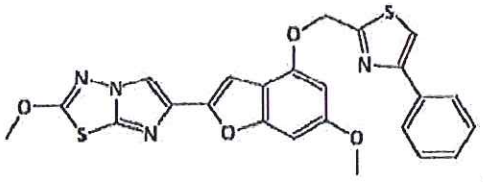


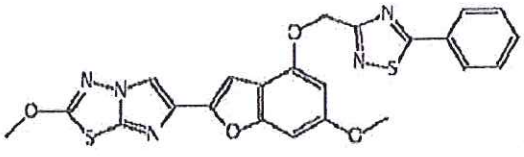



,

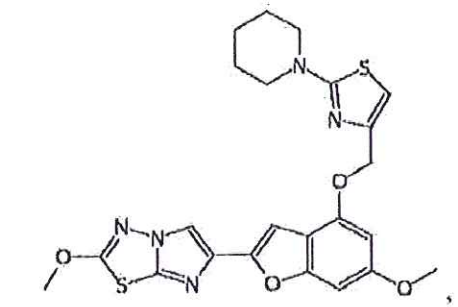

,

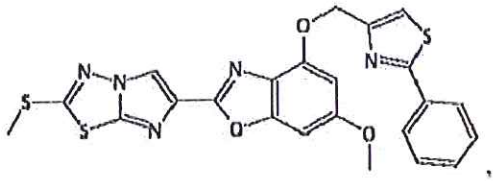

,

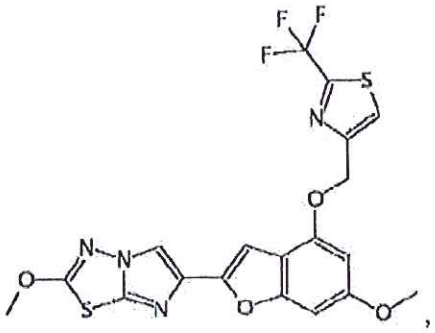

,

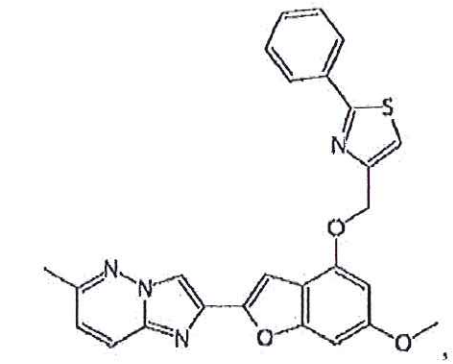

,

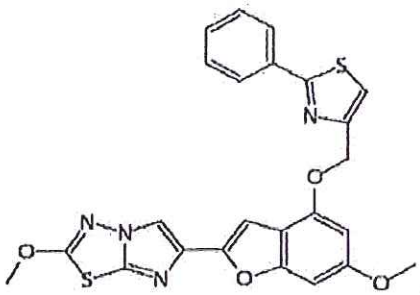
5

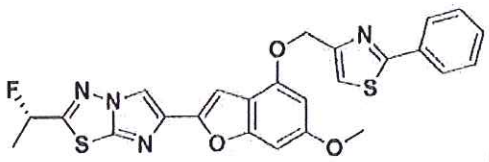


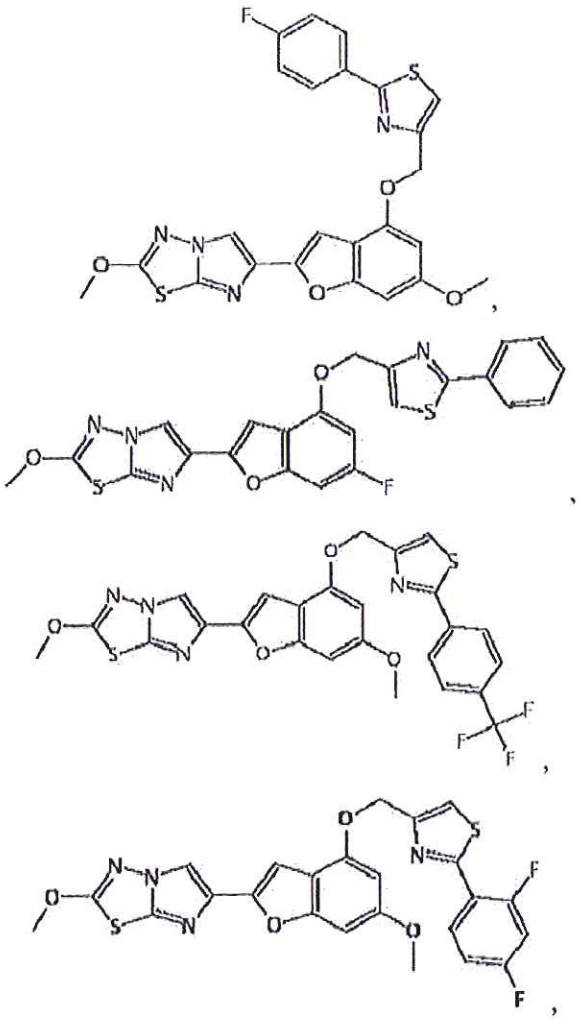


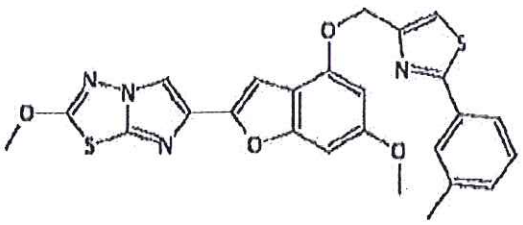


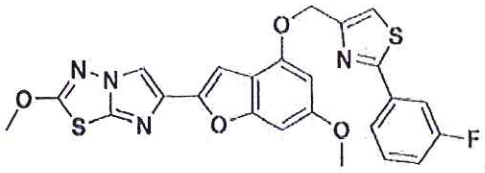


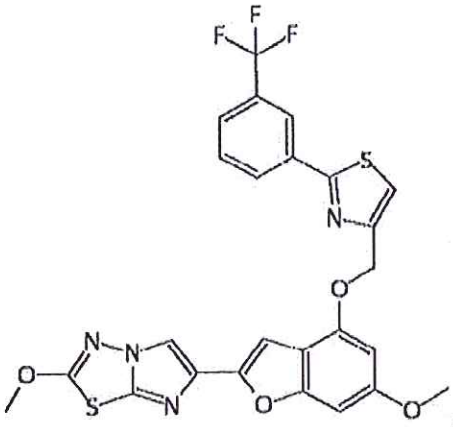


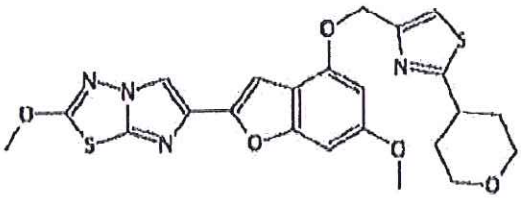


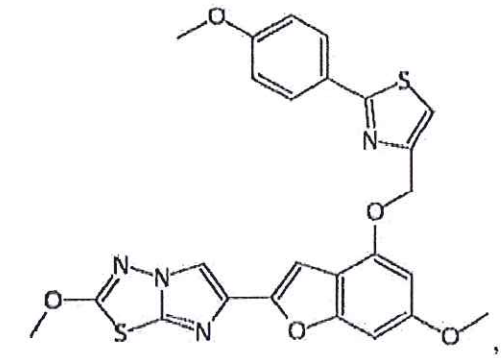


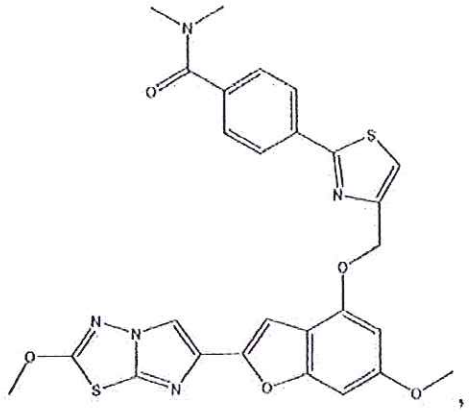


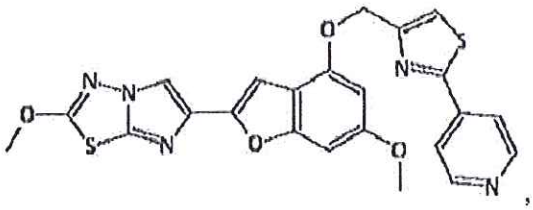


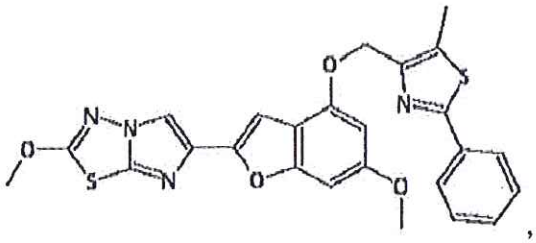


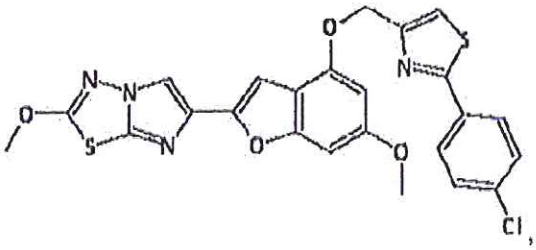


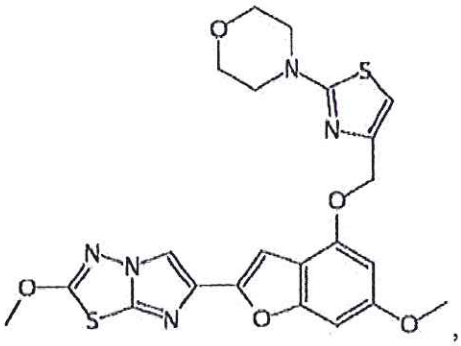


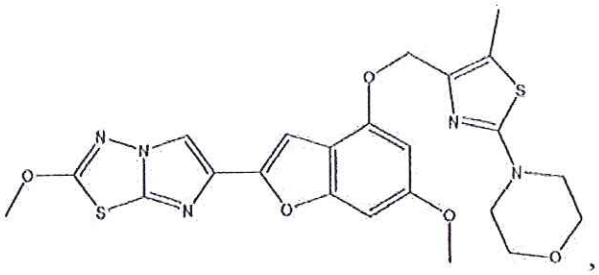


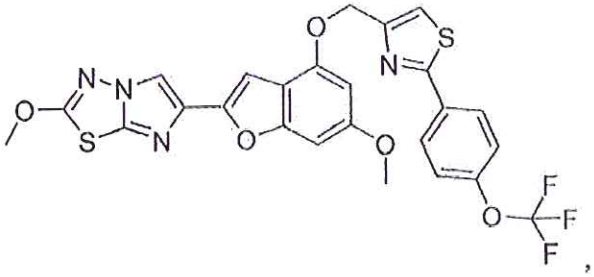


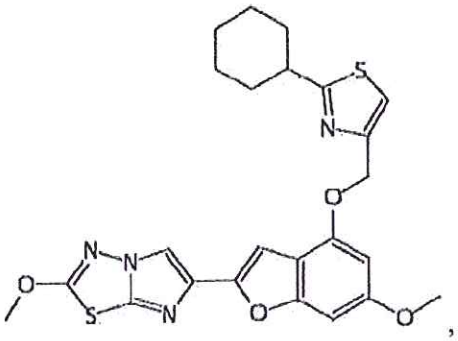


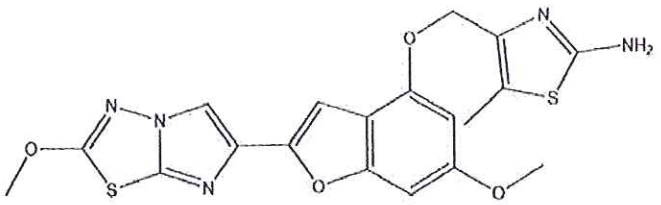


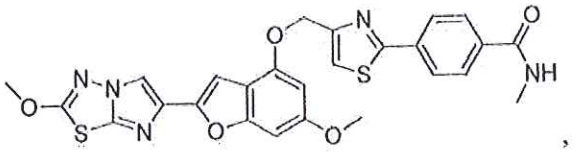


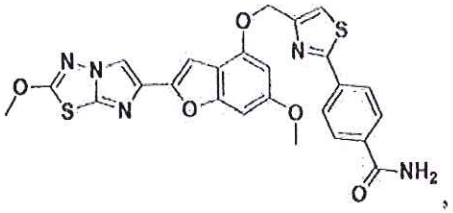


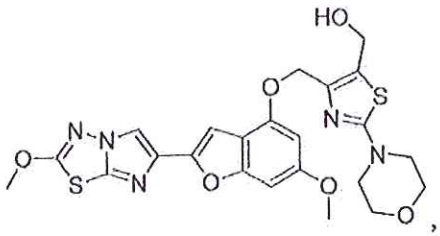




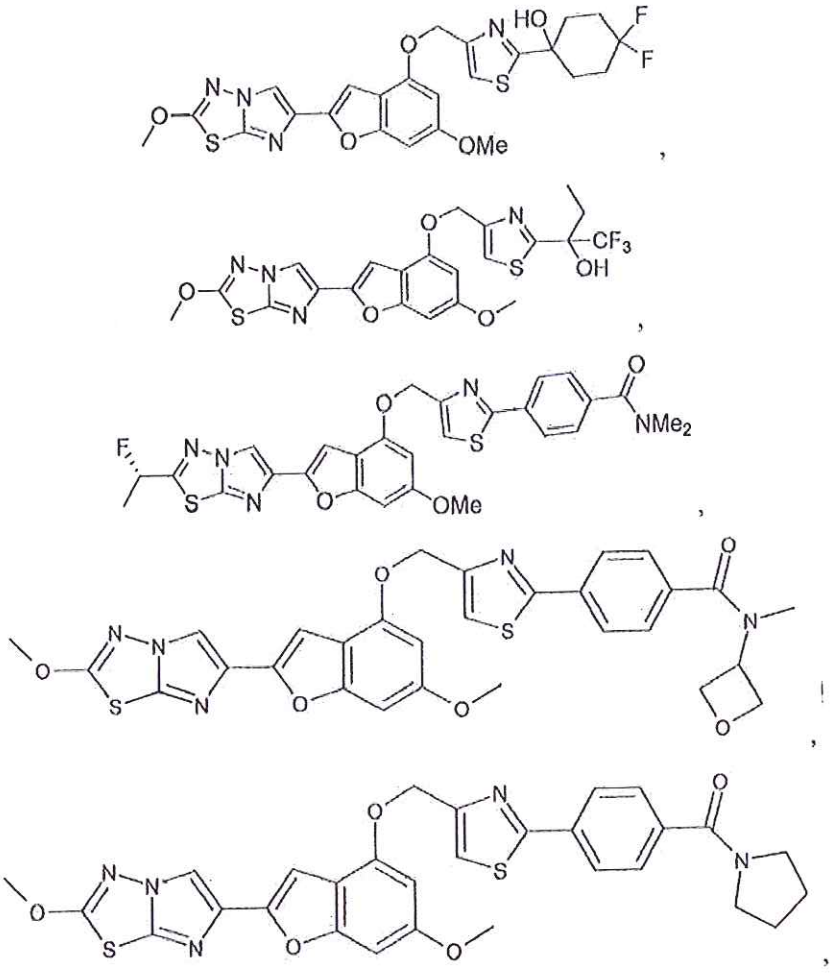


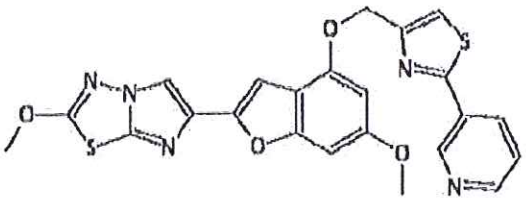




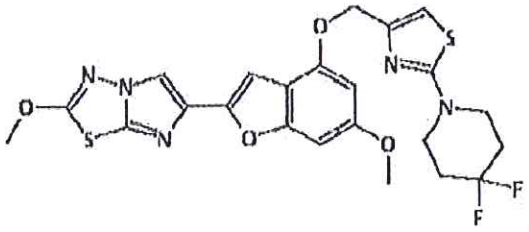


5



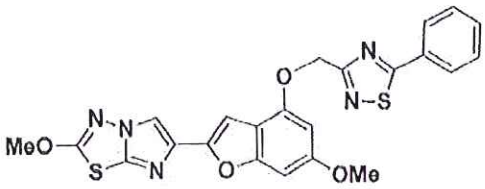


e



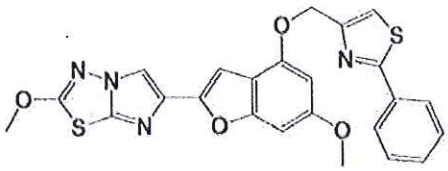
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

18. Composto della rivendicazione 17 della Formula



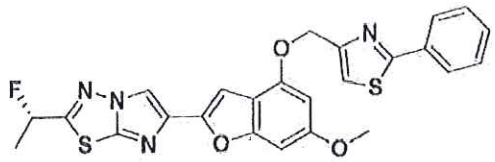
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

19. Composto della rivendicazione 17 della Formula:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

20. Composto della rivendicazione 17 della Formula:

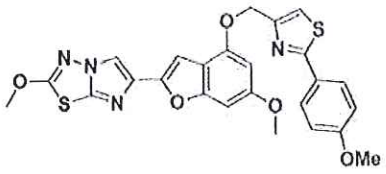


o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

21. Composto della rivendicazione 17 della Formula:

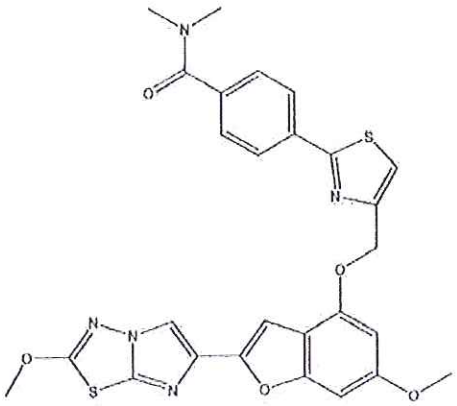
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

22. Composto della rivendicazione 17 della Formula:



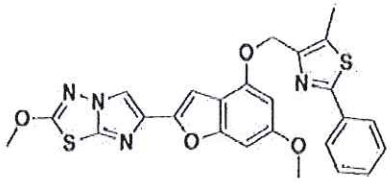
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

23. Composto della rivendicazione 17 della Formula:



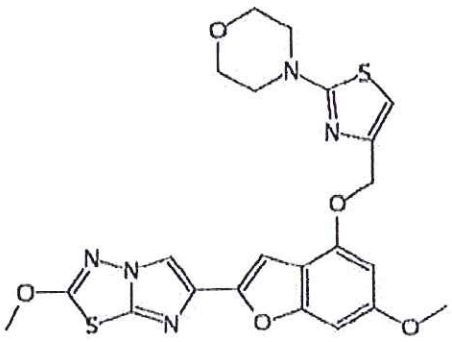
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

24. Composto della rivendicazione 17 avente la formula



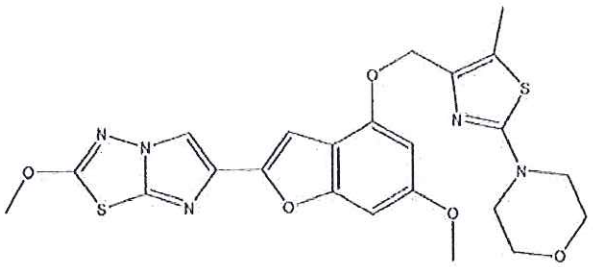
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

25. Composto della rivendicazione 17 della Formula:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

26. Composto della rivendicazione 17 della Formula

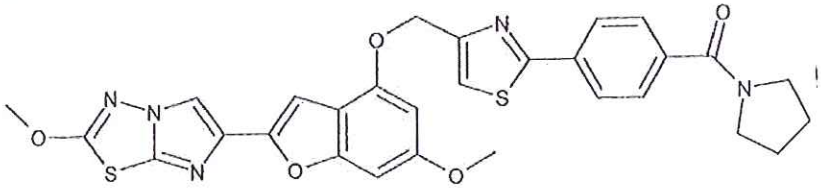


o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

27. Composto della rivendicazione 17 della Formula:

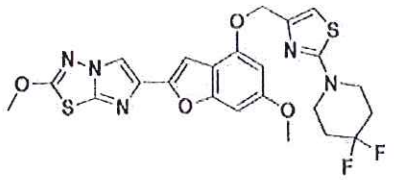
o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

28. Composto della rivendicazione 17 della Formula:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

29. Composto della rivendicazione 17 della Formula:



o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

30. Composizione farmaceutica che comprende un trasportatore farmaceuticamente accettabile e un composto come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 29, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, da solo o in combinazione con un altro agente terapeutico.

31. Composto come definito in una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 29, o suoi stereoisomeri, tautomeri, sali farmaceuticamente accettabili o solvati, per l'uso in terapia, preferibilmente per l'uso nel trattamento di un disturbo tromboembolico o per la profilassi primaria o secondaria di un disturbo tromboembolico, in cui il disturbo tromboembolico è selezionato dal gruppo costituito da disturbi tromboembolici cardiovascolari arteriosi, disturbi tromboembolici cardiovascolari venosi, disturbi tromboembolici cerebrovascolari, e disturbi tromboembolici nelle camere del cuore o nella circolazione periferica.

Il sottoscritto dichiara che la presente traduzione è conforme al testo originale.

Dott. Gabriele GISLON (USBM-CPI-024 BM)

TAVOLA I

Fig 1B. Curva dose-risposta per l'inibizione dell'aggregazione delle piastrine usando l'Esempio 3

Fig 1A. Inibizione dell'aggregazione delle piastrine umane lavate indotta da alfa-trombina 1.5 nM usando l'Esempio 3

TAVOLA II

Fig 1C. Efficacia antitrombotica dell'Esempio 3 in un modello di trombosi dell'arteria carotide indotta da danno elettrolitico nella scimmia Cynomolgus