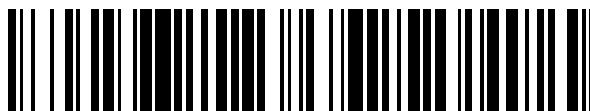


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 704**

51 Int. Cl.:
A61K 31/427 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07716991 .0**
96 Fecha de presentación: **24.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1986645**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **Activadores de la glucocinasa**

30 Prioridad:
27.01.2006 US 763173 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US

72 Inventor/es:
AICHER, Thomas, Daniel;
BOYD, Steven, Armen;
CHICARELLI, Mark, Joseph;
CONDROSKI, Kevin, Ronald;
HINKLIN, Ronald, J.;
SINGH, Ajay;
TURNER, Timothy, Mark y
RUSTAM, Ferdinand, Garrey

74 Agente/Representante:
Curell Aguilá, Mireia

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

ES 2 378 704 T3

DESCRIPCIÓN

Activadores de la glucocinasa.

5 **Campo de la invención**

Se proporcionan unos compuestos que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por niveles deficientes de actividad glucocinasa, tales como diabetes mellitus, y procedimientos de preparación de compuestos de este tipo. También se proporcionan unos métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por la activación inferior a la normal de la actividad glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus comprende un grupo de síndromes caracterizados por una incapacidad del organismo para producir una cantidad de insulina adecuada o utilizar apropiadamente la insulina. La mayoría de los pacientes diabéticos pueden clasificarse clínicamente como que presentan o bien diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) o bien diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID). Casi todas las formas de diabetes mellitus resultan de o bien una disminución en la secreción y concentración en sangre de insulina o bien una disminución en la respuesta de los tejidos a la insulina (resistencia a la insulina), con frecuencia asociada con un nivel elevado de hormonas (por ejemplo, glucagón) que actúan de forma contraria a la insulina. Las anomalías de este tipo dan lugar a cambios en el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. El rasgo distintivo del síndrome es la hiperglucemia; otras complicaciones pueden incluir enfermedad cardiovascular, retinopatía, nefropatía, trastornos de la piel y gastroparesia.

La diabetes mellitus afecta a millones de personas en todo el mundo, incluyendo más de 18 millones en los Estados Unidos. Se estima que la DMID (diabetes tipo I), que resulta de la incapacidad del organismo para producir insulina, representa el 5-10% de los casos de diabetes diagnosticados en los Estados Unidos. A la mayoría de los pacientes diabéticos en los Estados Unidos se les diagnostica DMNID (diabetes tipo II), que resulta de la resistencia a la insulina combinada con la incapacidad del páncreas para secretar suficiente insulina para superar tal resistencia. La diabetes tipo II se produce en al menos el 5% de la población de los Estados Unidos, y en 1996 solo la DMNID afectó a 16 millones de personas (Roman, S. H.; Harris, M. I., *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1997, 26.3, 443-474). La alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG), un síndrome caracterizado por la alteración del procesamiento de la glucosa que presenta síntomas similares a una forma leve de diabetes tipo II, es incluso más prevalente, afectando a de 35 a 40 millones de adultos en los Estados Unidos.

La diabetes se diagnostica con la mayor frecuencia o bien mediante la presentación de una glucosa plasmática en ayunas superior o igual a 126 mg/dl en dos ocasiones, o bien mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con un valor a las 2 horas tras la carga superior a 200 mg/dl más síntomas clásicos tales como polidipsia, polifagia y/o poliuria (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 1998, 21, S5-19). En el caso de la ATG, se observa una glucosa plasmática en ayunas inferior a 126 mg/dl pero un nivel a las 2 horas tras la exposición oral a glucosa superior a 140 mg/dl.

Un objetivo principal en el tratamiento de cada uno de estos afecciones es la reducción y el control de los niveles de glucosa en sangre. La reducción de la hiperglucemia en la diabetes insulino dependiente (DMID) puede atenuar el desarrollo de muchas de las complicaciones asociadas de DMID (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *New England J. Med.*, 1993, 329, 977-986). Por ejemplo, el control riguroso de los niveles de glucosa en sangre a través de insulino terapia intensiva puede reducir el desarrollo de retinopatía, nefropatía y neuropatía en >50% cada una en pacientes con DMID. Estos hallazgos, junto con la similitud de las patologías observadas en DMID y DMNID, sugieren que el control de los niveles de glucosa en sangre produciría beneficios similares en pacientes con DMNID (American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 1998, 21, S88-90), tal como se ha notificado (Ohkubo, Y., *et al.*, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995, 28, 103-117).

Se han intentado varios métodos para tratar la hiperglucemia. Los pacientes con diabetes tipo I reciben insulina. En pacientes con diabetes tipo II, el páncreas secreta insulina, pero en cantidades insuficientes para superar la resistencia a la insulina intrínseca de la enfermedad. La administración de agentes tales como metformina (De Fronzo, R. A.; Goodman, A. M. N. *Engl. J. Med.*, 1995, 333, 541-549; Bailey, C. J. Biguanides and DMNID, *Diabetes Care* 1992, 15, 773-784) y glitazona (clase de fármacos agonista de PPAR; Willson, T. M., *et al.*, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 665-668) puede mejorar al menos parcialmente la resistencia a la insulina, pero estos agentes no promueven la secreción de insulina. Se ha mostrado que el tratamiento con determinadas sulfonilureas promueve la secreción de insulina afectando a un canal iónico; sin embargo, el aumento en la insulina provocado por esta clase de fármacos no depende de la glucosa o ni siquiera es sensible a la glucosa, y tal tratamiento puede elevar realmente el riesgo de hipoglucemia manifiesta. Los inhibidores de DPP-IV, tales como GLP o un agente mimético de GLP (tal como exendina), promueven la secreción de AMPc en la células β a través de un mecanismo de incretinas, y la administración de estos agentes promueve la liberación de insulina de una manera dependiente de glucosa (Vahl, T. P., D'Alessio, D. A., *Expert Opinion on Invest Drugs* 2004, 13, 177-188). Sin embargo, incluso con

estos posibles tratamientos, es difícil lograr un control riguroso de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con DMNID según las directrices recomendadas por la American Diabetes Association. Por consiguiente, hay una demanda significativa de nuevos enfoques terapéuticos que permitan un control glucémico suficiente.

Los posibles enfoques para el control glucémico incluyen potenciar el aclaramiento de glucosa de la sangre y aumentar la tasa de almacenamiento o utilización de glucosa. La glucosa penetra en la mayoría de las células mediante una proteína transportadora específica, en la que ésta se fosforila para formar glucosa-6-fosfato en una reacción catalizada por una hexocinasa. Dentro de la célula, la glucosa-6-fosfato presenta uno de varios destinos: puede descomponerse mediante la ruta glucolítica, convertirse en glucógeno o puede oxidarse mediante la ruta de la pentosa fosfato.

La glucocinasa (GK) (ATP:D-hexosa 6-fosfotransferasa), uno de los cuatro tipos de hexocinasas de mamífero (hexocinasa IV), desempeña un papel esencial en la homeostasis de la glucosa en sangre. La expresión de la glucocinasa se localiza ampliamente en el hígado y las células β pancreáticas, en las que se expresan varios tipos de glucocinasa: estos tipos se diferencian en la secuencia de los 15 aminoácidos N-terminales debido a diferencias en el corte y empalme, pero sus propiedades enzimáticas son prácticamente idénticas. La glucocinasa también se expresa en una población de neuronas en el hipotálamo.

A pesar de las actividades enzimáticas de las otras tres hexocinasas (I, II, III), cada una de las cuales se satura a una concentración de glucosa inferior a 1 mM, la glucocinasa presenta una K_m para la glucosa de 8 mM, que es próxima al nivel de glucosa fisiológico (5 mM). Por tanto, a menores niveles de glucosa, la glucosa se utiliza más rápidamente en el cerebro, el músculo y otros tejidos periféricos, a través de la conversión por una hexocinasa distinta de la glucocinasa, que en el hígado. A unos niveles de glucosa elevados, tales como tras una comida o sobrealimentación (el nivel de glucosa posprandial puede superar los 10-15 mM), se acelera el metabolismo de la glucosa mediado por glucocinasa en el hígado y el páncreas. Además, las hexocinasas I, II y III se inhiben mediante altas concentraciones de glucosa-6-fosfato, reduciendo la utilización de glucosa, mientras que la glucocinasa continúa catalizando la utilización de la glucosa incluso a altos niveles de glucosa-6-fosfato.

En los tejidos en los que se expresa la glucocinasa, ésta desempeña un papel importante en la captación y la utilización de glucosa: en la célula β , la glucosa-6-fosfato producida es una señal necesaria, para la liberación de insulina; en el hipotálamo, la glucosa-6-fosfato actúa como una señal de saciedad y podría contribuir a la secreción de enteroincretinas; y en el hígado, en el que la producción de glucosa-6-fosfato por la acción de la glucocinasa actúa como mecanismo para la eliminación de glucosa en exceso a través del almacenamiento como glucógeno (Printz, R. L., *et al.*, Annu. Rev. Nutr., 1993, 13, 463-496). La fosforilación de glucosa catalizada por glucocinasa es la reacción limitante de la velocidad para la glucólisis en hepatocitos y células β pancreáticas. En el hígado, la glucocinasa determina las velocidades tanto de captación de glucosa como de síntesis de glucógeno, y también se cree que es esencial para la regulación de diversos genes sensibles a glucosa (Girard, J., *et al.*, Annu. Rev. Nutr., 1997, 17, 325-352). Tanto en el hígado como en las células β pancreáticas, la glucocinasa es limitante de la velocidad para la utilización de glucosa, y por consiguiente, es un componente principal de la regulación de la secreción de insulina de la célula β y el almacenamiento de glucógeno en el hígado. El control de la secreción de insulina y el control del almacenamiento de glucógeno son deficientes en la diabetes (DeFronzo, R. A., Diabetes, 1988, 37, 667-687).

La importancia teórica de la glucocinasa en la diabetes está respaldada por estudios de poblaciones genéticas y la manipulación genética de modelos de animales con DMNID. La mutación de glucocinasa para dar una forma menos activa de la cinasa es la causa de la diabetes de adulto de inicio juvenil (*Maturity Onset of Diabetes in the Young*, MODY-2) (Froguel, P., *et al.*, New England J. Med., 1993, 328, 697-702; Bell, G. I., *et al.*, Annual Rev. of Physiol., 1996, 58, 171-186). Por el contrario, los seres humanos con una mutación de la activación de glucocinasa son menos propensos a la hiperglucemia y presentan un aumento de la secreción de insulina en respuesta a la exposición a glucosa (Christesen, H. B., *et al.*, Diabetes, 2002, 51, 1240-1246; Gloyn, A. L., *et al.*, Diabetes, 2003, 52, 2433-2440; Glaser, B., *et al.*, New England J. Med., 1998, 338, 226-230). También, se ha informado de pacientes con DMNID presentan una actividad glucocinasa inapropiadamente baja. Además, la sobreexpresión de la glucocinasa en modelos con animales genéticos o de dieta de diabetes o bien previene, mejora o bien revierte la progresión de síntomas patológicos en la enfermedad (Caro, J. F., *et al.*, Hormone & Metabolic Res., 1995, 27, 19-22). Por estas razones, la industria farmacéutica ha buscado compuestos que activen la glucocinasa.

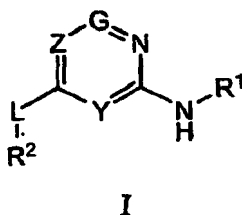
Se han descrito compuestos de bencilcarbamoilo sustituidos, heterobencilcarbamoilo sustituidos, fenilcarbamoilo sustituidos; y compuestos de heteroarilcarbamoilo sustituidos como activadores de glucocinasa. Véanse, por ejemplo, los documentos WO03/000267, WO 03/015774, WO 04/045614, WO 04/046139, WO 05/04480, WO 05/054200, WO 05/054233, WO 05/044801, WO 05/056530, WO 03/080585, WO 04/076420, WO 04/081001, WO 04/063194, WO 04/050645, WO 03/055482, WO 04/002481, WO 05/066145, WO 04/072031, WO 04/072066, US 6.610.846, WO 00/058293, WO 03/095438, WO 01/44216, WO 01/083465, WO 01/083478, WO 01/085706, WO 01/085707, WO 02/008209, WO 02/014312, WO 02/046173, WO 02/048106, WO 03/095438, WO 04/031179 y WO 04/052869. Estos compuestos o bien reducen la K_m para la glucosa y/o bien aumentan la V_{max} de la glucocinasa. Es

deseable una clase de activadores de glucocinasa que puedan reducir la K_m de la glucosa moderadamente hasta 2-5 mM a bajas concentraciones de activador.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son activadores de glucocinasa que son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se beneficiarían de la activación de la glucocinasa.

Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



y solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que L, Y, Z, G, R^1 y R^2 son tal como se definen en la presente memoria.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse de manera ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

Este documento también describe unos métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o un trastorno caracterizado por la activación inferior a la normal de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o un solvato, o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o trastorno. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucocinasa, incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes mellitus (tipo I y tipo II), alteración de la tolerancia a la glucosa, AGA (alteración de la glucosa en ayunas) y AGA (alteración de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos caracterizados por activación inferior a la normal de la glucocinasa o que pueden tratarse mediante la activación de la glucocinasa, tal como los comentados a continuación.

La presente invención también proporciona unos compuestos de fórmula I para su utilización como medicamentos en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por la activación inferior a la normal de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa.

Un aspecto adicional de la invención es la utilización de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno caracterizados por la activación inferior a la normal de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa en un mamífero que padece un trastorno de este tipo.

Este documento describe adicionalmente unos kits para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno caracterizados por la activación inferior a la normal de la glucocinasa, comprendiendo dicho kit un compuesto de fórmula I, o un solvato, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un recipiente, y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento. Los kits pueden comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

La presente invención incluye además procedimientos de preparación, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de esta invención.

Las ventajas adicionales y características nuevas de esta invención se expondrán en parte en la descripción siguiente, y en parte resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir del examen de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden comprenderse y obtenerse por medio de las instrumentalidades, las combinaciones, las composiciones y los procedimientos señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

Se hará referencia en detalle a determinadas formas de realización de la invención, de las que se ilustran ejemplos en las fórmulas y estructuras adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las formas de realización enumeradas, se entenderá que no pretenden limitar la invención a esas formas de realización. Por el contrario, la invención pretende cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan estar incluidos dentro del alcance de la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita en modo alguno a los procedimientos y materiales descritos. En caso de que uno o más de los materiales similares y la bibliografía incorporados se diferencien o contradigan a esta solicitud, incluyendo pero sin limitarse a los términos definidos, la utilización de términos, las técnicas descritas o similares, predomina esta solicitud.

DEFINICIONES

El término “alquilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i=propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

En determinadas formas de realización, el término “alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a seis átomos de carbono, en el que el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación.

El término “alquileno” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal o ramificado de uno a doce átomos de carbono, en el que el radical alquileno puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

En determinadas formas de realización, el término “alquileno” se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal o ramificado de uno a cuatro átomos de carbono, en el que el radical alquileno puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término “alquenilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2 , en el que el radical alquenilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que presentan orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo y similares.

En determinadas formas de realización, el término “alquenilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, en el que el radical alquenilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que presentan orientaciones “cis” y “trans”.

El término “alquenileno” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un doble enlace, en el que el radical alquenileno puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etenileno, propenileno y similares.

El término “alquenileno” incluye radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado de dos a cuatro carbonos que contiene al menos un doble enlace, en el que el radical alquenileno puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término “alquiniilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace

carbono-carbono sp, en el que el radical alquinilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ($\text{-C}\equiv\text{CH}$), propinilo (propargilo, $\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) y similares.

- 5 En determinadas formas de realización, el término “alquinilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a seis átomos de carbono con al menos un triple enlace carbono-carbono sp.

El término “alquinileno” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado de dos a doce carbonos que contiene al menos un triple enlace, en el que el radical alquinileno puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno, propinileno y similares.

En determinadas formas de realización, el término “alquinileno” se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado de dos a cuatro carbonos que contiene al menos un triple enlace.

15 El término “heteroalquilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono, en el que al menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S, y en el que el radical puede ser un radical de carbono o un radical de heteroátomo. El radical heteroalquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. El término “heteroalquilo” abarca radicales alcóxido y heteroalcóxido.

Los términos “cicloalquilo”, “carbociclo”, “carbociclilo” y “anillo carbocíclico” se utilizan de manera intercambiable y se refieren a un radical hidrocarbonado cíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta desde tres hasta doce átomos de carbono. El término “cicloalquilo” incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), en el que las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado condensado a un anillo heterocíclico o de cicloalquilo saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen los que presentan de 7 a 12 átomos de anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], o como sistemas con puentes tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

35 “Arilo” tal como se utiliza en la presente memoria significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillos aromáticos original. El arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo saturado, parcialmente insaturado o anillo heterocíclico o carbocíclico aromático. Los grupos arilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. Los grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

Las expresiones “heterociclo”, “heterociclilo” y “anillo heterocíclico” tal como se utilizan en la presente memoria se utilizan de manera intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 12 átomos de anillo en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C, en el que uno o más átomos de anillo pueden estar sustituidos opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. El radical puede ser un radical de carbono o radical de heteroátomo. El término “heterociclo” incluye heterocicloalcóxido. El “heterociclilo” también incluye radicales en los que los radicales de heterociclo se condensan con un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-azabicyclo[4.1.0]heptano, azabicyclo[2.2.2]hexano, 3H-indolilquinolizino y N-piridilureas. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede unirse a C o unirse a N cuando esto es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono de anillo están sustituidos con restos oxo ($=\text{O}$) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria no están sustituidos o, según se especifica, están sustituidos en una o más posiciones que pueden sustituirse con diversos grupos descritos en la presente memoria.

65 El término “heteroarilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático)

de 5-12 átomos, que contienen al menos un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos espiro también están incluidos dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente de manera independiente en una o más posiciones que pueden sustituirse con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

A modo de ejemplo no limitativo, los heterociclos y heteroarilos unidos a carbono se unen en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Los ejemplos adicionales de heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A modo de ejemplo no limitativo, los heterociclos y heteroarilos unidos a nitrógeno se unen en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o una isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Todavía más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

El término "halógeno" tal como se utiliza en la presente memoria significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "uno/una" tal como se utiliza en la presente memoria significa uno o más.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "compuesto de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de fórmula I" incluyen compuestos de fórmula I y tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

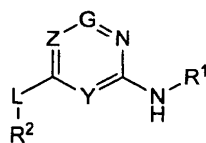
En general, los diversos restos o grupos funcionales de los compuestos de esta invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los fines de esta invención incluyen, pero no se limitan a, oxo, halógeno, CN, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, azido, $V_n-NR''SO_2R'$, $V_n-SO_2NR'R''$, $V_n-C(=O)R'$, $V_n-C(=O)OR'$, $V_n-OC(=O)R'$, $V_n-NR''C(=O)OR'$, $V_n-NR''C(=O)R'$, $V_n-C(=O)NR'R''$, $V_n-NR'R''$, $V_n-NR''C(=O)N'R''$, V_n-OR' , V_n-SR' , $V_n-S(O)R'$, $V_n-S(O)_2R'$, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -heteroalquilo, V_n -cicloalquilo, V_n -heterociclilo, 5 V_n -arilo y V_n -heteroarilo, en los que R' , R'' y R''' son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Se deb entender que en casos en los que se utilizan dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es terminal y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, un radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión mediante el grupo alquilo.

ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

La presente invención proporciona unos compuestos, y las formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos caracterizados por activación inferior a la normal de la glucocinasa o que pueden tratarse mediante la activación de la glucocinasa.

Un aspecto de la invención proporciona los compuestos de fórmula I



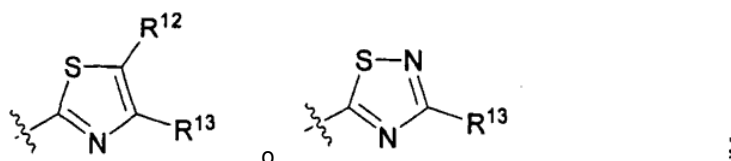
I

y

sales de los mismos, en los que:

5 L es O, S, S(=O), S(=O)₂, NR¹⁴, CR¹⁴R¹⁵ o C(=O);Y es CR⁴ siendo R⁴ H (es decir Y es CH);G es CR¹¹ siendo R¹¹ H o Cl (es decir G es CH o CCl);

10

Z es CR³R¹ es un anillo de heteroarilo representado por la fórmula

15

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con oxo, en el que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y además están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, O(CH₂)_nC(=O)OR⁶, O(CH₂)_nC(=O)NR⁶R⁷, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶, NO₂, y en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸ y V_n-S(O)₂R⁸;

20

25

30

35

R³ es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, OC(=O)NR⁶R⁷, OC(=S)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ o S(O)₂NR⁶R⁷, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸ y V_n-S(O)₂NR⁸R⁹;

40

45

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, OR⁸, NR⁸R⁹, C(=O)NR⁸R⁹, C(=O)R⁸ o C(=O)OR⁸, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo C₁-C₆), V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸ y V_n-S(O)₂NR⁸R⁹;

50

o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, alquilo, alquenilo y alquinilo;

55

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-OR^a, V_n-NR^aR^b, V_n-C(=O)OR^a, V_n-C(=O)NR^aR^b y V_n-NR^aC(=O)R^b;

o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alqueno, alquino, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a y V_n-CN ,

o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alqueno, alquino, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a y V_n-CN ;

R^{12} es H;

R^{13} es H, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$ o $S(O)_2R^6$, en el que dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^7$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, alquilo, alqueno, alquino, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo, en el que dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más oxo,

R^{14} y R^{15} son independientemente H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH, O-(alquilo C_1-C_4) o NH_2 ;

R^a y R^b son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo o V_n -heteroarilo, en el que dichos alquilo, alqueno, alquino, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más OH;

V es alquileo que presenta desde 1 hasta 12 carbonos, o alquenileo o alquinileo que presenta cada uno desde 2 hasta 12 carbonos, en el que dichos alquileo, alquenileo o alquinileo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, OR^8 , $C(=O)OR^8$, $OC(=O)R^8$, $C(=O)NR^8R^9$, NR^8R^9 y $NR^8C(=O)R^9$; y

n es 0 ó 1.

En determinadas formas de realización de la fórmula I en la que R^1 y R^2 son cada uno grupos heteroarilo de un solo anillo de 5 miembros, R^1 no presenta un sustituyente representado por $C(=O)OR^d$ o $C(=O)NR^dR^f$, en los que R^d es H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenoil-alquilo, arilalquilo o arilo, y R^e y R^f son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquenoil-alquilo, arilalquilo, aril-heterociclilo o acilo, o R^e y R^f juntos con el átomo de N forman un anillo heterocíclico. Los compuestos según esta definición se dieron a conocer en la solicitud provisional de la que reivindica prioridad la presente invención, y se proporcionan como una forma de realización de la invención.

En determinadas formas de realización, se proporcionan compuestos de fórmula I, en la que:

R^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y además están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $O(CH_2)_nC(=O)OR^6$, $O(CH_2)_nC(=O)NR^6R^7$, $C(=O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$ y $S(O)_2R^6$, y en el que dichos alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)R^8$, $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, V_n-SR^8 , $V_n-S(O)R^8$ y $V_n-S(O)_2R^8$; y

R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, OR^8 , NR^8R^9 , $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)R^8$ o $C(=O)OR^8$, en el que dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado y parcialmente insaturado,

V_n -arilo, V_n -heteroarilo, V_n -F, V_n -Cl, V_n -Br, V_n -I, V_n -CF₃, V_n -CN, V_n -OR⁸, V_n -C(=O)R⁸, V_n -C(=O)OR⁸, V_n -OC(=O)R⁸, V_n -C(=O)NR⁸R⁹, V_n -NR⁸R⁹, V_n -NR⁸C(=O)R⁹, V_n -SR⁸, V_n -S(O)R⁸, V_n -S(O)₂R⁸ y V_n -S(O)₂NR⁸R⁹,

o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, V_n -F, V_n -Cl, V_n -Br, V_n -I, V_n -OR⁸, V_n -C(=O)OR⁸, V_n -C(=O)NR⁸R⁹, V_n -NR⁸R⁹, V_n -NR⁸C(=O)R⁹, V_n -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, alquilo, alqueno y alquino.

En determinadas formas de realización, L es O.

En determinadas formas de realización, L es S.

En determinadas formas de realización, L es SO.

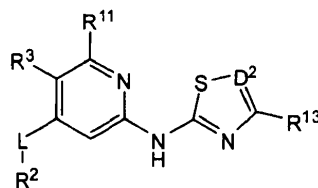
En determinadas formas de realización, L es SO₂.

En determinadas formas de realización, L es NR¹⁴. En formas de realización particulares, L es NH.

En determinadas formas de realización, L es CR¹⁴R¹⁵. En formas de realización particulares, L es CH₂.

En determinadas formas de realización, L es C(=O).

Los compuestos de fórmula I incluyen los compuestos que presentan la fórmula Ia



Ia

en la que:

L es O, S, SO, SO₂, CHOH, C(O) o CH₂;

D² es CR¹² o N;

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con oxo, en el que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y además están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, O(CH₂)_nC(=O)OR⁶, C(=O)NR⁶R⁷ y NO₂;

R³ es H, Br, OR⁶, SR⁶, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R⁶, heteroarilo, o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n -arilo, V_n -OR⁸, V_n -C(=O)OR⁸ y V_n -NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n -heterociclilo [sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo C₁-C₆)], V_n -heteroarilo, V_n -C(=O)OR⁸,

o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de nitrógeno de anillo adicionales, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o alquilo;

R¹¹ es H o Cl;

R¹² es H; R¹³ es H, alquilo C₁-C₆ (sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n -OR⁸ o V_n -C(=O)OR⁸), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo (sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆),

cada V es independientemente alquileo que presenta desde 1 hasta 4 carbonos o alquenileno que presenta desde 2 hasta 4 carbonos; y

5 cada n es independientemente 0 ó 1.

En la fórmula I, R^{11} es hidrógeno.

En la fórmula I, R^4 es hidrógeno.

10

En la fórmula I, R^1 se selecciona de las estructuras:



15 en las que R^{12} y R^{13} son tal como se definen en la presente memoria.

R^{12} es H y R^{13} se selecciona de H, alquilo, alquenilo, alquinilo, OR^6 , $C(=O)OR^6$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$ y heterociclilo, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$ y V_n -heterociclilo. Por ejemplo, en determinadas formas de realización, R^{13} se selecciona de H, CH_3 , CH_2CH_2OH , CH_2COOH y CH_2CH_2COOH . En determinadas formas de realización, R^{12} es H y R^{13} es metilo.

25 En otras formas de realización de la fórmula I, R^{12} es H y R^{13} se selecciona de H, CF_3 , alquilo C_1-C_6 [sustituido opcionalmente con V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$ o V_n -arilo], cicloalquilo C_3-C_6 , un heterociclilo de 5-6 miembros que presenta un átomo de oxígeno, heteroarilo y CO_2R^6 . En determinadas formas de realización, V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1.

30 En otras formas de realización de la fórmula I, R^{13} es un grupo N-(alcanoil C_1-6)-piperidin-4-ilo. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "alcanoilo" tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al grupo $-C(=O)-$ (alquilo C_1-6), en el que la parte de alquilo es de configuración lineal o ramificada. Los grupos alcanoilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetilo (etanoilo), n-propanoilo, n-butanoilo, 2-metilpropanoilo y n-pentanoilo.

35 Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con V_n-OR^8 incluyen grupos en los que V es alquileo C_1-C_4 , n es 1 y R^6 es alquilo C_1-C_6 o H. Un valor particular incluye $-(alquil\ C_1-C_6)OH$.

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con V_n-CO_2R incluyen grupos en los que V es alquileo C_1-C_4 , n es 1 y R^6 es alquilo C_1-C_6 o H. Los valores particulares incluyen $-(alquil\ C_1-C_6)CO_2H$ y $-(alquil\ C_1-C_6)CO_2(alquilo\ C_1-C_6)$.

40 Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con V_n -arilo incluyen grupos en los que V es alquileo C_1-C_4 , n es 1, por ejemplo y arilo es fenilo. Un valor particular es un grupo bencilo.

45 Un valor particular para R^{13} cuando está representado por un heterociclo de 5-6 miembros que presenta un átomo de oxígeno es un anillo de tetrahidrofuranilo.

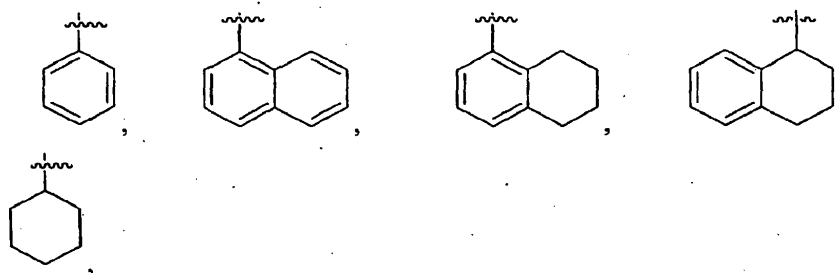
Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por un anillo de heteroarilo incluyen anillos de heteroarilo de 5-6 miembros que presentan de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N y S. Los valores particulares incluyen los anillos de piridilo y tienilo.

50 Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por un grupo CO_2R^6 incluyen grupos en los que R^6 es H o alquilo C_1-C_6 .

55 En formas de realización particulares de la fórmula I, R^{13} es H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, CF_3 , ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2Me$, $-(CH_2)CO_2EtCH_2CH_2Ph$, fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-tienilo, 2-tetrahidrofuranilo o CO_2Et .

60 En determinadas formas de realización de la fórmula I, R^2 es un anillo de arilo o cicloalquilo seleccionado de fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-tetrahidronaftalenilo, 2-tetrahidronaftalenilo, 3-tetrahidronaftalenilo, 4-tetrahidronaftalenilo, 5-tetrahidronaftalenilo, 6-tetrahidronaftalenilo, 7-tetrahidronaftalenilo, 8-tetrahidronaftalenilo, ciclohexilo y formas sustituidas de los mismos.

En determinadas formas de realización, R^2 se selecciona de



5 y formas sustituidas de los mismos.

Por ejemplo, en determinadas formas de realización, R^2 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, Br, I, CN, alquilo, CF_3 , OR^6 , $C(=O)OR^6$, $O(CH_2)_nC(=O)OR^6$, $C(=O)NR^6R^7$ y $NR^6C(=O)R^7$, en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-O(CH_2)_nC(=O)OR^6$, $V_nC(=O)NR^6R^7$ y $V_n-NR^6C(=O)R^7$.

En otras formas de realización, R^2 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , $-OR^6$, $-CO_2R^6$, $-O(CH_2)_nC(=O)OR^6$, $-C(=O)NR^6R^7$ y alquilo C_1-C_6 (sustituido opcionalmente con OH).

Los ejemplos de sustituyentes fenilo que presentan la fórmula $-OR^6$ incluyen grupos en los que R^6 es H o alquilo C_1-C_6 .

Los ejemplos de sustituyentes fenilo que presentan la fórmula $-C(=O)OR^6$ incluyen grupos en los que R^6 es H o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con OH.

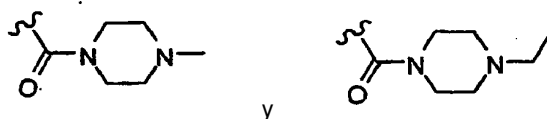
Los ejemplos de sustituyentes fenilo que presentan la fórmula $-O(CH_2)_nC(=O)OR^6$ incluyen grupos en los que R^6 es H o alquilo C_1-C_6 .

Los ejemplos de sustituyentes fenilo que presentan la fórmula $-C(=O)NR^6R^7$ incluyen grupos en los que R^6 y R^7 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, el grupo alquilo está sustituido con $-NR^8R^9$ (en el que R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C_1-C_6), un heteroarilo de 5 miembros que presenta 1-2 átomos de nitrógeno de anillo, o un heterociclo de 5-6 miembros que presenta 1-2 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N y O.

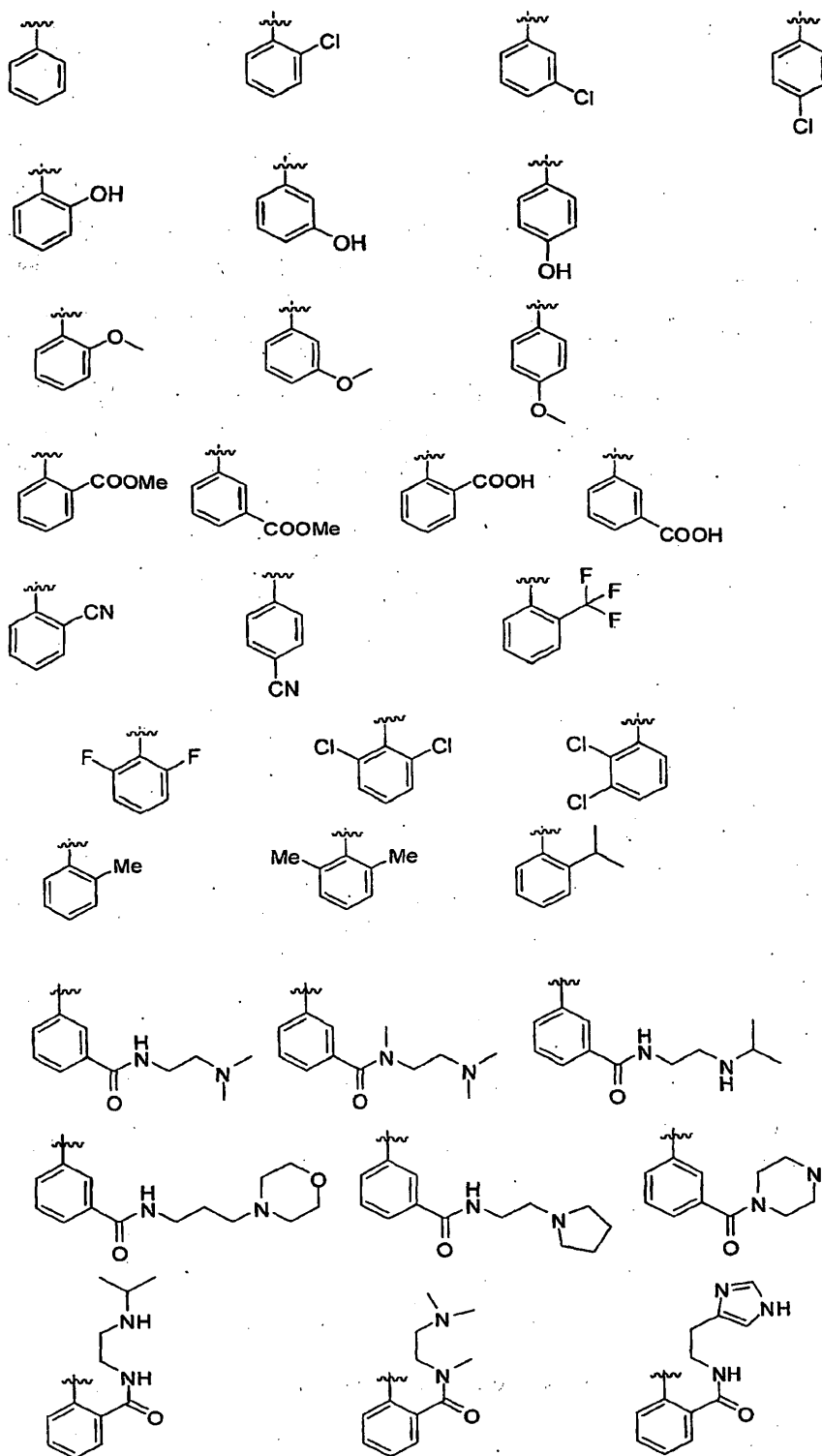
Los ejemplos adicionales de sustituyentes fenilo que presentan la fórmula $-C(=O)NR^6R^7$ incluyen grupos en los que $-NR^6R^7$ forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que presenta opcionalmente un nitrógeno de anillo y que presenta opcionalmente un segundo átomo de N de anillo. Los valores a modo de ejemplo del anillo heterocíclico incluyen pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo. En ejemplos particulares, NR^6R^7 forma un anillo de piperidinilo. En determinadas formas de realización, el anillo heterocíclico está sustituido con alquilo C_1-C_6 , tal como metilo o etilo.

Los ejemplos de sustituyentes fenilo representados por un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con V_n-OR^6 incluyen grupos en los que V es alqueno C_1-C_4 , n es 0 ó 1, y R^6 es H o alquilo C_1-C_6 . Un valor particular es CH_2CH_2OH .

En formas de realización particulares de la fórmula I, R^7 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de Cl, F, CN, Me, iPr, CF_3 , $-OCH_3$, $-OH$, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2(t-Bu)$, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2H$, $-C(O)NHCH_2CH_2NMe_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)N(Me)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-C(O)NH(CH_2)_3(N\text{-morfolinilo})$, $-C(O)(N\text{-pirrolidinilo})$, $-C(O)NHCH_2CH_2(imidazolilo)$, $-OCH_2C(O)OC(CH_3)_2$, $-OCH_2C(O)OH$,

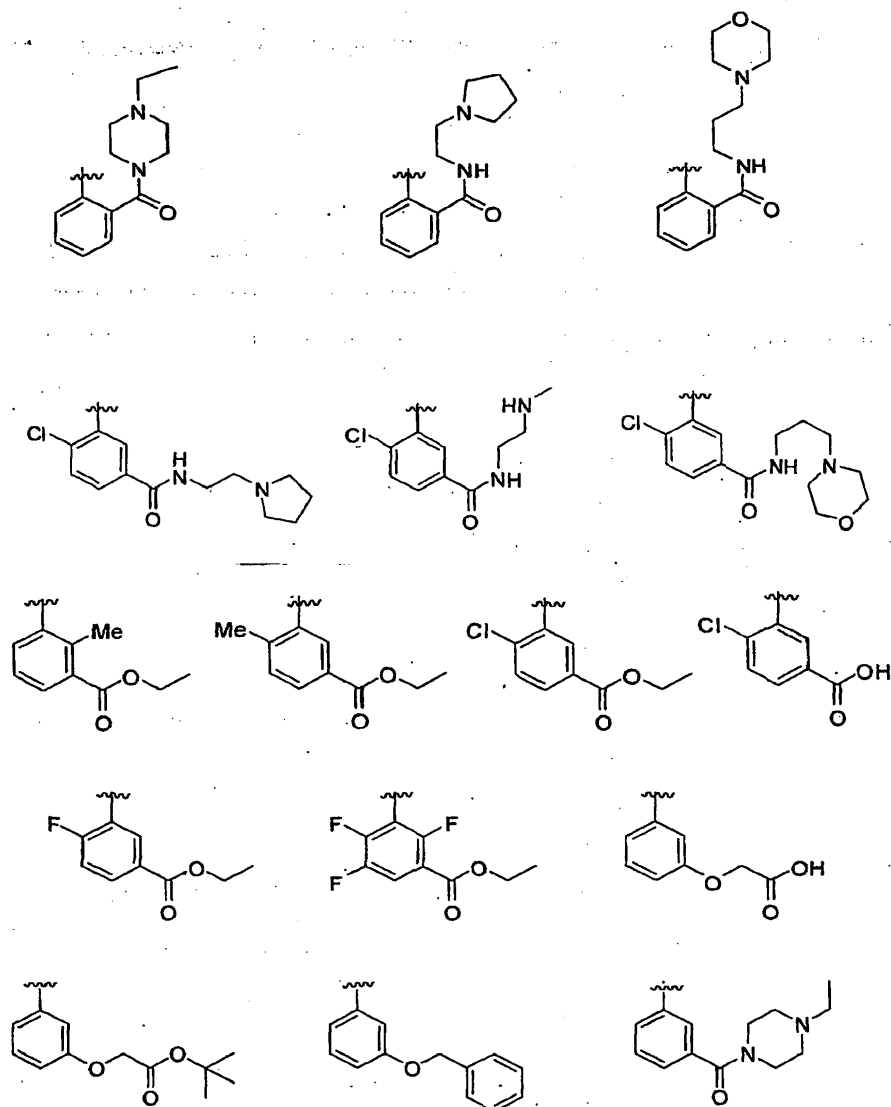


Otras formas de realización adicionales a modo de ejemplo de R^2 incluyen, pero no se limitan a, las estructuras:



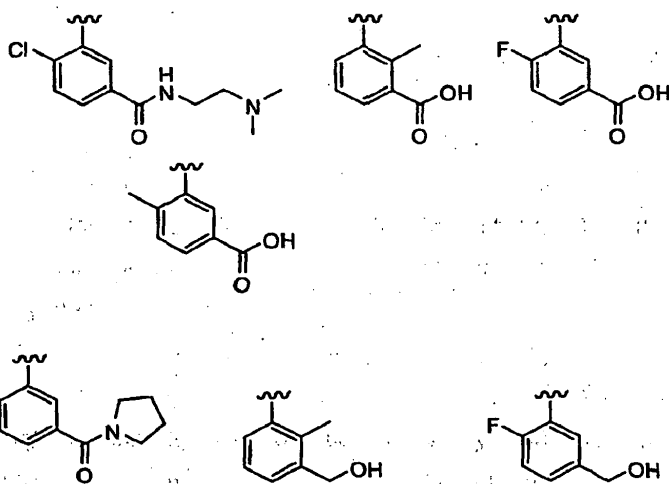
5

10

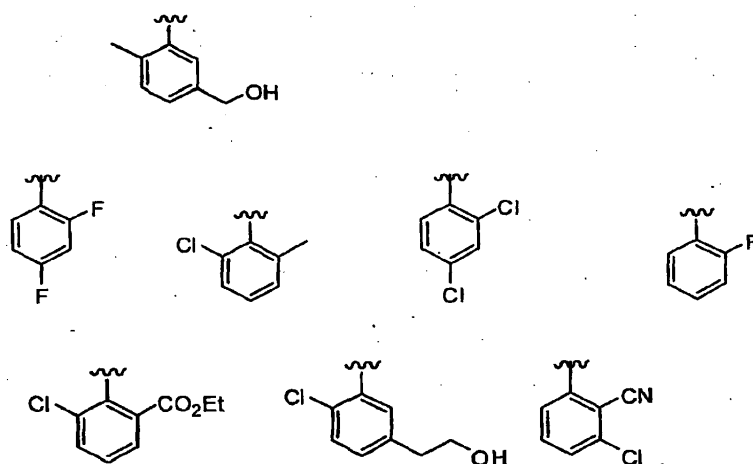


5

Otras formas de realización adicionales a modo de ejemplo de R² incluyen las estructuras:

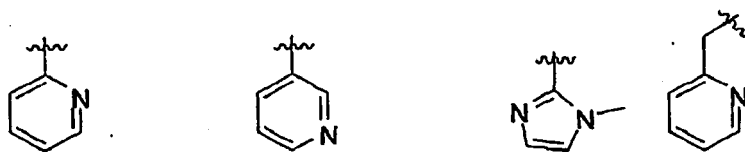


10



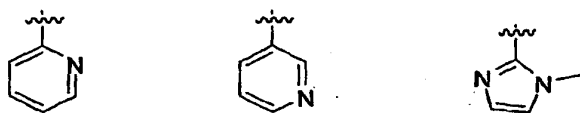
- 5 Las formas de realización a modo de ejemplo de R^2 incluyen además, pero no se limitan a, anillos heterocíclicos y de heteroarilo seleccionados de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 8-quinolinilo, 2-quinoxalinilo, 3-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, 4-benzo[d]tiazolilo, 5-benzo[d]tiazolilo, 6-benzo[d]tiazolilo; 7-benzo[d]tiazolilo, 2-1H-benzo[d]imidazolilo, 1H-benzo[d]imidazol-4-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-6-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-7-ilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 5-tetrahidroquinolinilo, 6-tetrahidroquinolinilo, 7-tetrahidroquinolinilo, 8-tetrahidroquinolinilo, 5-tetrahidroisoquinolinilo, 6-tetrahidroisoquinolinilo, 7-tetrahidroisoquinolinilo, 8-tetrahidroisoquinolinilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, y formas sustituidas de los mismos.
- 10 En otras formas de realización, R^2 es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que presenta 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O). Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, 3-furilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo y 2-oxazolilo.
- 15 En formas de realización particulares, R^2 es un anillo de heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de NO_2 , Cl, Br, CN, CF_3 y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Las formas de realización a modo de ejemplo de R^2 incluyen las estructuras:

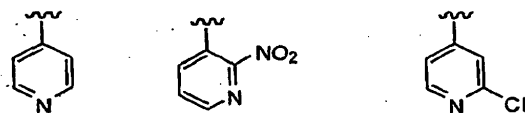


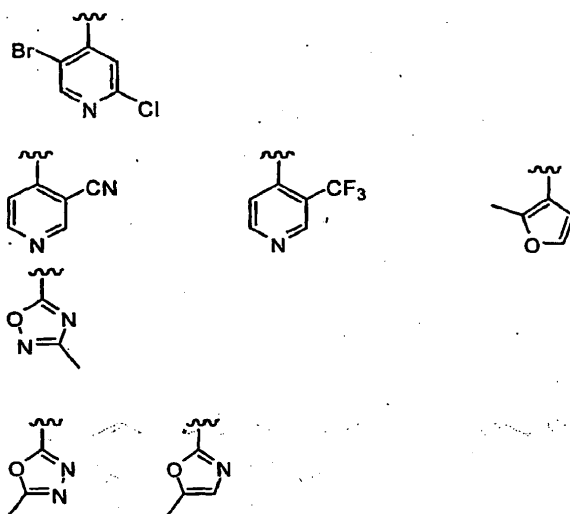
- 25 y formas sustituidas de las mismas.

En formas de realización particulares, R^2 se selecciona de

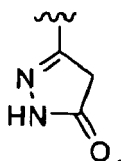


Otras formas de realización adicionales a modo de ejemplo de R^2 cuando está representado por un anillo de heteroarilo incluyen las estructuras:





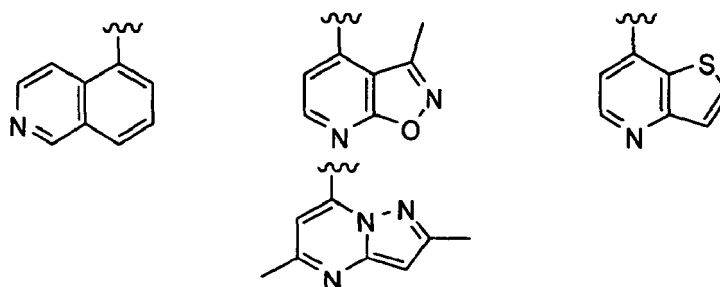
En otra forma de realización, R^2 es un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado o parcialmente insaturado. En determinadas formas de realización, el anillo heterocíclico presenta uno o más heteroátomos de anillo, por ejemplo, un anillo de 4,5-dihidro-1H-pirazolilo. En determinadas formas de realización, el anillo heterocíclico está sustituido con oxo. Un ejemplo particular de R^2 es la estructura:



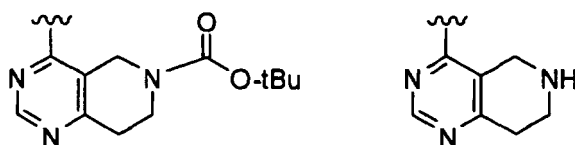
En otras formas de realización, R^2 es un anillo de heteroarilo de 9-10 miembros que presenta un átomo de nitrógeno y que presenta opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O y S (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O o S-S). En determinadas formas de realización, el anillo heterocíclico bicíclico es quinolilo, isoxazolo[5,4-b]piridilo, tienopiridilo, pirazolopirimidilo o 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo.

En determinadas formas de realización, el anillo heterocíclico bicíclico está sustituido con alquilo C_1 - C_6 (por ejemplo, metilo).

Otras formas de realización adicionales a modo de ejemplo cuando R^2 está representado por un anillo de heteroarilo de 9-10 miembros incluyen las estructuras:



En determinadas formas de realización, R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico de 10 miembros parcialmente insaturado que presenta 1-3 átomos de nitrógeno. En determinadas formas de realización, el anillo heterocíclico bicíclico está sustituido con $C(O)O$ -tBu. Las formas de realización a modo de ejemplo incluyen las estructuras:



En determinadas formas de realización, R^2 es un anillo de cicloalquilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 . En formas de realización particulares, R^2 es ciclopentilo, ciclohexilo o 2-metilciclohexilo.

5 En la fórmula I, Z es CR^3 .

En determinadas formas de realización de la fórmula I, R^3 se selecciona de F, Cl, Br, I, CN, V_n-OR^6 , V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)_2R^6$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-C(=O)R^6$, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que dicho arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos o no sustituidos.

10 En otras formas de realización de la fórmula I, R^3 es H, Br, OR^6 , SR^6 , $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^6$, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que presenta al menos un átomo de nitrógeno de anillo, o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con $V_n-CO_2R^6$, V_n-OR^6 , $V_n-NR^6R^7$ o V_n-Ar . En determinadas formas de realización, V es alquilenilo C_1-C_4 o alquenilenilo C_2-C_4 . En determinadas formas de realización, n es 0 ó 1.

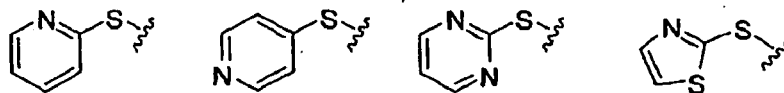
15 En determinadas formas de realización, R^3 es alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con V_n-SR^6 en el que R^6 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo, V_n -heterociclo, V_n -arilo y V_n -heteroarilo. Por ejemplo, en determinadas formas de realización R^3 es S-ciclohexilo, S-fenilo, S-(4-piridilo), $SCH_2CH_2C(=O)OMe$, $SCH_2CH_2NMe_2$, $SCH_2CH_2Me_2$, SCH_2 -fenilo, SCH_2 -(2-piridilo) o SCH_2 -(4-piperidinilo).

20 En otras formas de realización de la fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula SR^6 en la que R^6 es cicloalquilo, arilo, heteroarilo, un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con $V_n-C(O)OR^8$, V_n -heteroarilo o V_n -heterociclilo [en el que el grupo heterociclilo está sustituido opcionalmente con $C(O)O$ (alquilo C_1-C_6)]. En determinadas formas de realización, V es alquilenilo C_1-C_4 . En determinadas formas de realización, n es 0 ó 1.

25 Un ejemplo particular de SR^6 cuando está representado por S-cicloalquilo incluye S-(cicloalquilo C_3-C_6). Un valor particular incluye S-ciclohexilo.

30 Un ejemplo particular de SR^6 cuando está representado por S-arilo incluye S-fenilo.

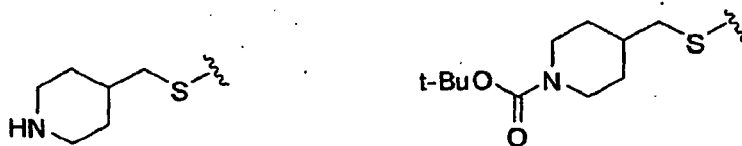
35 Los ejemplos particulares de SR^6 cuando está representado por S-heteroarilo incluyen grupos en los que el resto heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros que presenta un átomo de nitrógeno y que presenta opcionalmente un átomo adicional seleccionado de N y S, por ejemplo, anillos de piridilo, pirazinilo y tienilo. Los ejemplos particulares incluyen las estructuras:



40 Los ejemplos de SR^6 cuando R^6 representa un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con $V_n-C(O)OR^8$ incluyen grupos en los que V es alquilenilo C_1-C_4 , n es 1 y R^8 es alquilo C_1-C_6 . Un valor particular es $S-CH_2CH_2C(O)OCH_3$.

45 Los ejemplos de SR^6 cuando R^6 representa un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con V_n -heteroarilo incluyen grupos en los que el resto heteroarilo es un heteroarilo de 6 miembros, tal como un grupo piridilo o pirimidilo. Un valor particular incluye SCH_2 -(2-piridilo).

50 Los ejemplos de SR^6 cuando R^6 representa (alquil C_1-C_6)-heterociclilo incluyen grupos en los que el heterociclo es un azaciclo de 5-6 miembros, tal como un anillo de piperidilo. En determinadas formas de realización, el azaciclo está sustituido con CO_2 -tBu. Los valores particulares incluyen:



55 En otras formas de realización, R^3 es alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con V_n-OR^6 en el que R^6 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo o $C(=O)Ok^8$, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo,

alquinilo, V_n -arilo, V_n -heteroarilo o $V_nC(=O)OR^8$. Por ejemplo, en determinadas formas de realización R^3 es CH_2OH , OH , $OMeOCH_2$ -fenilo, OCH_2 -(3-piridilo) o $OCH_2C(=O)OMe$.

En una forma de realización particular, R^3 es CH_2OH .

En otras formas de realización de la fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula OR^6 . En determinadas formas de realización, R^6 es H o alquilo C_1-C_6 . En formas de realización particulares, R^3 es OH o OCH_3 .

En otras formas de realización, R^3 es alquilo, alquenilo o alquinilo, en el que dichos alquilo, alquenilo y alquinilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo, V_n -heterociclilo, V_n -arilo y V_n -heteroarilo. Por ejemplo, en determinadas formas de realización R^3 es $CH_2CH(CH_3)_2$, CH_2 -(1-piperidinilo), CH_2CH_2 -(4-piperidinilo) o CH_2CH_2 -(2-piridilo).

En otras formas de realización de la fórmula I, R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con Ar. En determinadas formas de realización, Ar es fenilo. Un valor particular de R^3 incluye un grupo bencilo.

En otras formas de realización, R^3 es alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con $V_n-NR^6R^7$. Por ejemplo, en determinadas formas de realización R^3 es CH_2NMe_2 , CH_2NH -ciclohexilo o $CH_2NHCH_2CH_2NMe_2$.

En otras formas de realización de la fórmula I, R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo alqueno C_2-C_6 sustituido con $V_n-NR^6R^7$. En determinadas formas de realización, V es alquenileno C_2-C_4 , y n es 0 ó 1. En determinadas formas de realización, R^6 y R^7 son independientemente H, cicloalquilo (C_3-6), alquilo C_1-C_6 o (alquil C_1-C_6) N (alquilo C_1-C_6) $_2$. Los valores particulares de R^3 incluyen $CH=CHCH_2CH_2N(CH_3)_3$, CH_2NMe_2 , CH_2NH -ciclohexilo y $CH_2NHCH_2CH_2NMe_2$. En otras formas de realización, R^3 es un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido con $V_n-NR^6R^7$ en el que NR^6R^7 forma un anillo azacíclico de 5-6 miembros, por ejemplo un anillo de piperidilo. Un valor particular para R^3 incluye CH_2 -(1-piperidilo).

En otras formas de realización, R^3 es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente. Por ejemplo, en determinadas formas de realización R^3 se selecciona de fenilo, 3-piridilo, 4-piridilo y formas sustituidas de los mismos.

Un valor particular para R^3 es 2-piridilo.

En otras formas de realización, R^3 es alquilo, alquenilo o alquinilo sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de $V_n-C(=O)NR^6R^7$ o $V_n-C(=O)OR^6$. En determinadas formas de realización, V es alquilenilo C_1-C_4 o alquenileno C_2-C_4 , y n es 0 ó 1. Por ejemplo, en determinadas formas de realización R^3 es $CH_2CH_2CO_2Me$ o $CH=CHC(O)OCH_3$.

En determinadas formas de realización de la fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula CO_2R^6 . En determinadas formas de realización, R^6 es H o alquilo C_1-C_6 . Los valores particulares de R^3 incluyen CO_2H y CO_2Et .

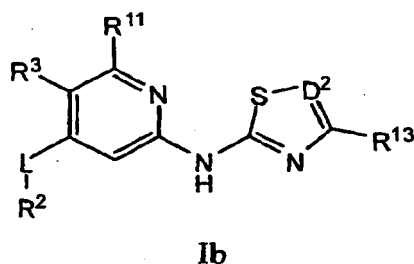
En determinadas formas de realización de la fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula COR^6 . Un valor particular de R^3 es $C(O)H$.

En determinadas formas de realización de la fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula $C(O)NR^6R^7$. En determinadas formas de realización, R^6 y R^7 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con N (alquilo C_1-C_6) $_2$. En otras formas de realización, NR^6R^7 forma un anillo azacíclico de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 , por ejemplo un anillo de piperidilo sustituido opcionalmente. Los valores particulares de R^3 incluyen $C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$ y $C(O)(N$ -etilpiperazin-4-ilo).

En determinadas formas de realización de la fórmula I, R^3 es Br.

En determinadas formas de realización de la fórmula I, R^3 es H.

Los compuestos de fórmula I incluyen compuestos que presentan la fórmula Ib



en la que R^{13} es N-(C1-6 alcanoil)-piperidin-4-ilo y R^2 , R^3 , R^{11} y D^2 son tal como se definen para la fórmula Ia.

En una forma de realización de la fórmula Ib, L es O, S, SO, SO₂, CHOH, C(O) o CH₂;

En una forma de realización de la fórmula Ib, D^2 es CR¹² o N.

En una forma de realización de la fórmula Ib, R^2 es arilo, 3-piridilo o 8-quinolinilo, en el que dichos arilo, piridilo y quinolinilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C1-6, Cl, CN y C(=O)NR⁶R¹.

En una forma de realización de la fórmula Ib, R^3 es H, Br, S-arilo, O-arilo, CH₂-arilo, S-heteroarilo, O-heteroarilo o CH₂-heteroarilo, en el que dichas partes de arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3).

En una forma de realización de la fórmula Ib, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C1-6, -(alquil C1-6)NH₂, -(alquil C1-6)NH(alquilo C1-6), -(alquil C1-6)N(alquilo C1-6)₂, -(alquil C1-6)-heteroarilo y -(alquil C1-6)-heterociclo.

En una forma de realización de la fórmula Ib, R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C1-6;

En una forma de realización de la fórmula Ib, R^{11} es H o Cl.

En una forma de realización de la fórmula Ib, R^{12} es H o alquilo C1-6.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, D^2 es CR¹²

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, D^2 es N.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, L es O.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, L es S.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, L es SO.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, L es SO₂.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, L es CHOH.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, L es C(O).

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, L es CH₂.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R^{11} es H.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R^{12} es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo o t-butilo.

En formas de realización particulares de la fórmula Ib, R^{12} es H

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R^2 es arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de Cl, alquilo C1-6 y C(=O)NR⁶R⁷.

Los ejemplos de sustituyentes arilo para la fórmula Ib que presentan la fórmula -C(=O)NR⁶R⁷ incluyen grupos en los que R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C1-6, -(alquil C1-6)NH₂, -(alquil C1-6)NH(alquilo C1-6), -(alquil C1-6)N(alquilo C1-6)₂, -(alquil C1-6)-heteroarilo y -(alquil C1-6)-heterociclo.

Los ejemplos de R^6 y R^7 para la fórmula Ib cuando están representados por -(alquil C1-6)-heterociclo incluyen grupos en los que el heterociclo es un anillo de 5-6 miembros que presenta 1-2 átomos seleccionados independientemente de N y O. Un ejemplo particular del anillo heterocíclico es un grupo morfolinilo.

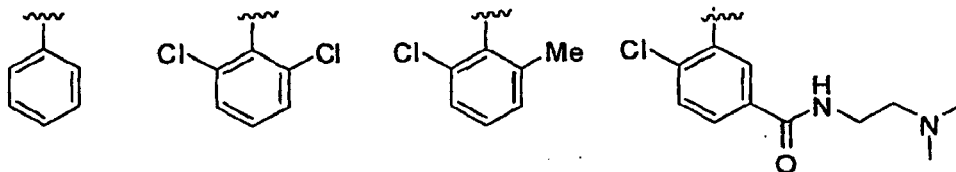
Los ejemplos de R^6 y R^7 para la fórmula Ib cuando están representados por -(alquil C1-6)-heteroarilo incluyen grupos en los que el heteroarilo es un anillo de 5 miembros que presenta 1-2 átomos de nitrógeno. Un valor particular para el heteroarilo es un grupo imidazolilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R^2 es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de Cl, Me, -C(O)NHCH₂CH₂NMe₂, -C(O)NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂,

-C(O)N(Me)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂)₃(N-morfolinilo), -C(O)(N-pirrolidinilo) y -C(O)NHCH₂CH₂(imidazolilo).

En formas de realización particulares de la fórmula Ib, R² es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de Cl, Me y -C(O)NHCH₂CH₂NMe₂.

Los valores particulares de R² para la fórmula Ib incluyen las estructuras:

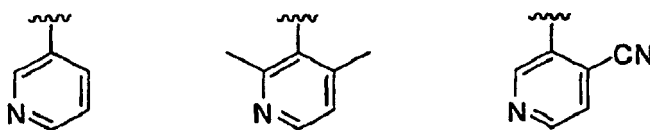


En otras formas de realización de la fórmula Ib, R² es 3-piridilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de (alquilo C1-6), CN y C(=O)NR⁶R⁷, en el que el grupo C(=O)NR⁶R⁷ es tal como se definió anteriormente.

Las formas de realización a modo de ejemplo de R² para la fórmula Ib incluyen 3-piridilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de etilo, CN, -C(O)NHCH₂CH₂NMe₂, -C(O)NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)N(Me)CH₂CH₂N(CH₃)₂, -C(O)NHCH₂CH₂NHCH(CH₃)₂, -C(O)NH(CH₂)₃(N-morfolinilo), -C(O)(N-pirrolidinilo) y -C(O)NHCH₂CH₂(imidazolilo).

En formas de realización particulares de la fórmula Ib, R² es 3-piridilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de metilo, CN y -C(O)NHCH₂CH₂NMe₂.

Los valores particulares para R² de la fórmula Ib incluyen las estructuras:



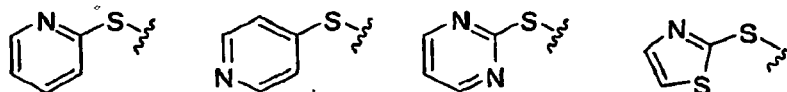
En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R² es 8-quinolinilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R³ es S-arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3).

Un valor particular para R³ de la fórmula Ib es S-fenilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R³ es S-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3). Las formas de realización a modo de ejemplo de R³ de la fórmula Ib cuando está representado por S-heteroarilo incluyen grupos en los que el resto heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros que presenta un átomo de nitrógeno y que presenta opcionalmente un átomo adicional seleccionado de N y S, por ejemplo, anillos de piridilo, pirimidilo y tiazolilo.

Los valores particulares de R³ para la fórmula Ib incluyen las estructuras:



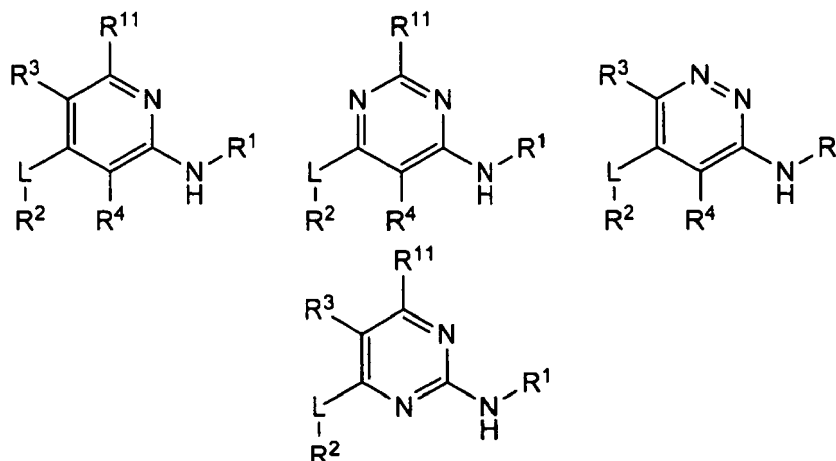
En otras formas de realización de la fórmula Ib, R³ es O-arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3). Un valor particular es O-fenilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R³ es O-heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3). Un valor particular del heteroarilo es un grupo 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R³ es CH₂-arillo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3). Un valor particular es CH₂-fenilo.

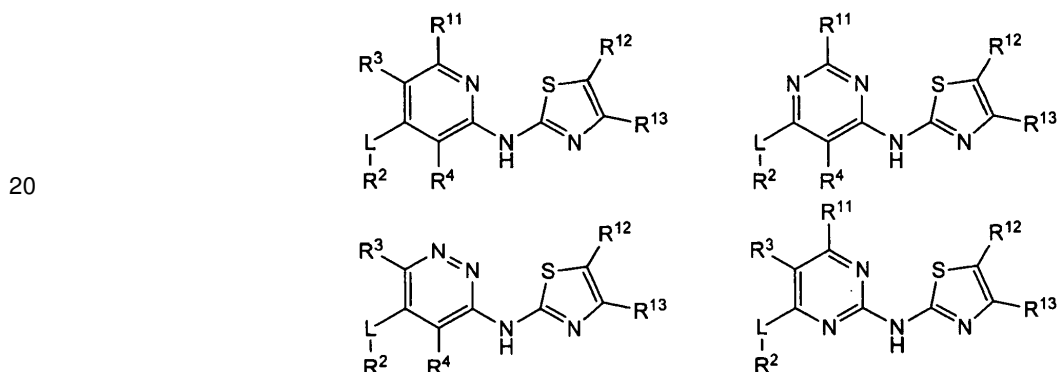
- 5 En determinadas formas de realización de la fórmula Ib, R³ es CH₂-heteroarillo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3). Un valor particular del heteroarillo es un grupo 2-piridilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

- 10 Las formas de realización a modo de ejemplo de compuestos de fórmula I incluyen, pero no se limitan a, compuestos de las fórmulas generales



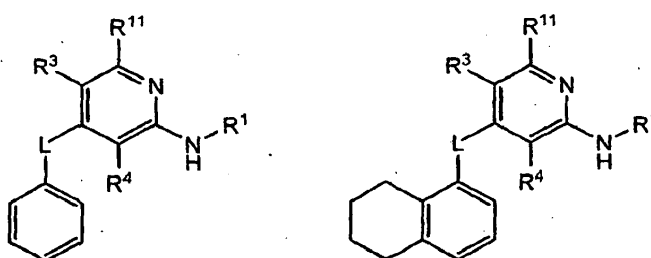
- 15 y formas sustituidas de los mismos, en los que L, R¹, R², R³, R⁴ y R¹¹ son tal como se definieron anteriormente.

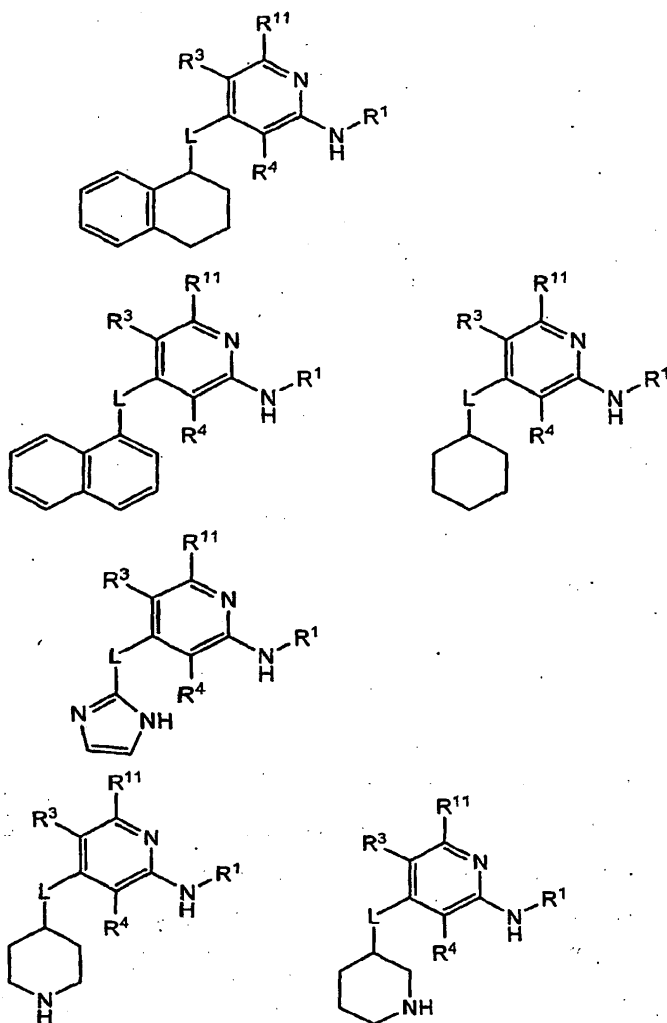
Otra forma de realización a modo de ejemplo adicional de compuestos de fórmula I incluye, pero no se limita a, compuestos de las fórmulas generales



- 20 y formas sustituidas de los mismos, en los que L, R², R³, R⁴, R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se definieron anteriormente.

- 25 Una forma de realización a modo de ejemplo adicional de compuestos de fórmula I incluye, pero no se limita a, compuestos de las fórmulas generales





5 y formas sustituidas de los mismos, en los que R^1 , R^3 , R^4 y R^{11} son tal como se definieron anteriormente.

En determinadas formas de realización, la expresión "o R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo formado a partir de un radical R^6 y R^7 unidos al mismo átomo de nitrógeno, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$ o $V_n-S(O)_2NR^6R^7$.

En determinadas formas de realización, la expresión "o R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo formado a través de un radical R^6 y R^7 unidos a diferentes átomos dentro del mismo grupo, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-NR^6C(=O)R^7$.

En determinadas formas de realización, la expresión "o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo formado a través de un radical R^8 y R^9 unidos al mismo átomo de nitrógeno, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-C(=O)NR^8R^9$ o $V_n-NR^8R^9$.

En determinadas formas de realización, la expresión "o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un radical R^8 y R^9 unidos a diferentes átomos dentro del mismo grupo, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-NR^8C(=O)R^9$ o $V_n-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$.

En determinadas formas de realización, la expresión "o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo formado a través de un radical R^9 y R^{10} unidos al mismo átomo de nitrógeno, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$.

Los compuestos de esta invención pueden presentar uno o más centros asimétricos; por tanto, los compuestos de este tipo pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos

que se indique lo contrario, la descripción o la denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros como diastereómeros individuales, y mezclas, racémicas o de otro tipo, de los mismos. Por consiguiente, esta invención también incluye todos los isómeros de este tipo, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros presentan diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas las formas de este tipo están comprendidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una baja barrera de energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototípicos) incluyen interconversiones a través de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enólicas y de imin-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los electrones de enlace.

En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, entonces se contemplan e incluyen todos los estereoisómeros como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una línea discontinua o en cuña continua que representa una configuración particular, entonces este estereoisómero está así especificado y definido.

Además de los compuestos de fórmula I, la invención también incluye solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula I también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de los compuestos de fórmula I.

La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, salvo por el hecho de que se sustituyen uno o más átomos por un átomo que presenta una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico hallado habitualmente en la naturaleza. Se contemplan todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular según se especifica dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus utilidades.

También se encuentran dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos de fórmula I descritos en la presente memoria.

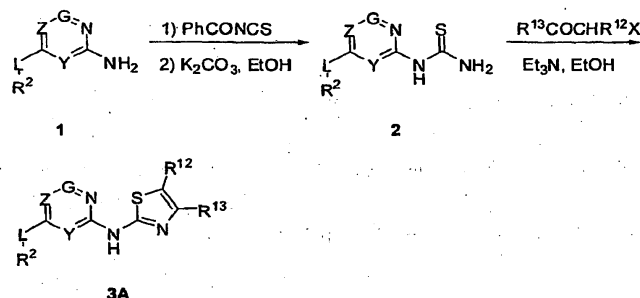
SÍNTESIS DE ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante rutas de síntesis que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están disponibles generalmente de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, preparados mediante procedimientos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (ed. 1967-1999), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un enfoque combinatorio de "separación y mezcla" o mediante múltiples síntesis en paralelo utilizando química o bien en fase en disolución o bien en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por tanto, según un aspecto adicional de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

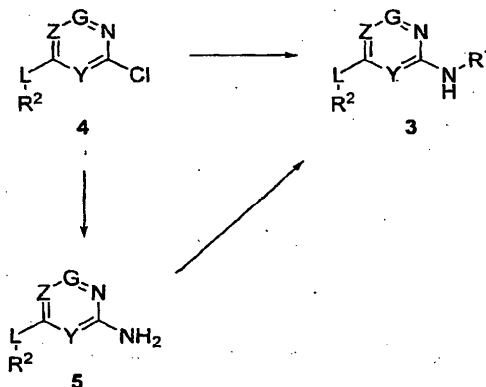
Para fines ilustrativos, los esquemas A-W muestran procedimientos generales para preparar los compuestos de la presente invención así como productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que pueden utilizarse otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los esquemas se representan materiales de partida y reactivos específicos y se comentan a continuación, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta descripción utilizando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

Esquema A



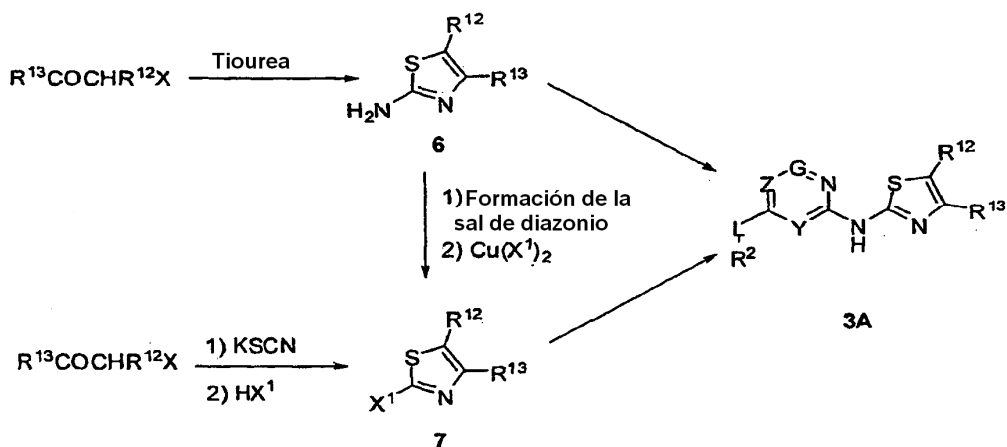
El esquema A muestra un procedimiento de preparación del compuesto (3A) de fórmula I en la que R^1 es tiazolilo. Para preparar el compuesto (3A), se hace reaccionar un 2-aminoheterociclo (1) con isotiocianato de benzoílo para producir un producto intermedio de benzoiltiourea, que se hidroliza para dar la tiourea (2) con una base tal como; pero sin limitarse a, carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, etanol. Alternativamente, puede tratarse el aminoheterociclo (1) con un isotiocianato de amonio o inorgánico, por ejemplo, procedimiento de Meckler, en presencia de un ácido para producir la tiourea (2) en una etapa. El tratamiento de la tiourea (2) con una α -halocetona $\text{R}^{13}\text{COCHR}^{12}\text{X}$, en la que $\text{X} = \text{OTs}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ o NR^3 (en el que $\text{R} =$ alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$), en una base adecuada tal como trietilamina, base de Hunig, DBU, carbonato alcalino, hidróxido de sodio, etc. y un disolvente adecuado tal como etanol produce el tiazol (3A). Si la α -halocetona $\text{R}^{13}\text{COCHR}^{12}\text{X}$ deseada no está disponible comercialmente, puede prepararse mediante diversos procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bromación de metilcetonas sintetizadas fácil o comercialmente (Tetrahedron (1970) 5611-5615; Organic Synthesis (1946) 13-15; Tetrahedron (1990) 2943-2964), tratamiento con diazometano de cloruros de carbonilo, oxidación de 1-cloro-2-alcoholes, bromación de silil enol éteres, o halogenación de α -cetoésteres seguido por descarboxilación.

Esquema B



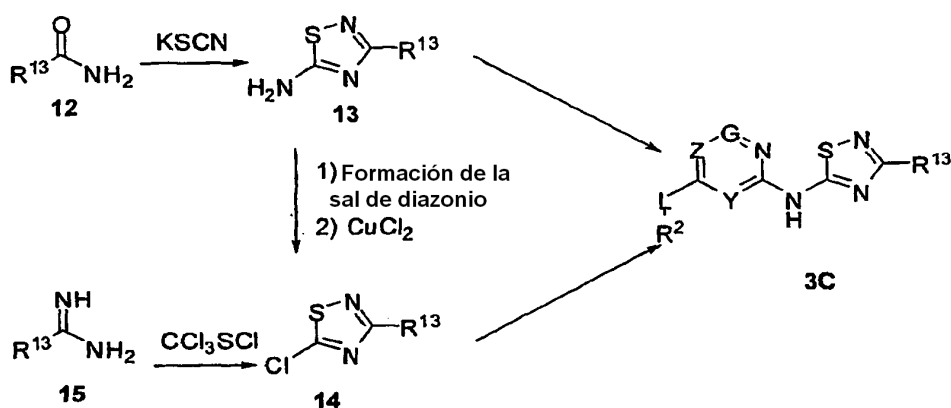
El esquema B muestra un procedimiento alternativo de preparación de un compuesto de fórmula I. Según el esquema B, el compuesto (4) puede convertirse directamente en un compuesto (3) de fórmula I con el tratamiento con R^1NH_2 a través de catálisis básica o a través de catálisis con cobre o paladio; es decir, la reacción de Buchwald. Alternativamente, el 2-haloheterociclo (4) puede convertirse en el compuesto (5) mediante el procedimiento de Hartwig *et al.* (para un ejemplo de esta transformación por analogía véase: Organic Letters (2001) 2729-2732), o mediante tratamiento con un catalizador de Pd e imina de benzofenona, o mediante calentamiento en presencia de amoníaco (o NH_2PG en el que PG es un grupo protector). El compuesto (5) puede convertirse en el compuesto (3) de fórmula I tras la reacción con un haluro de arilo o heteroarilo R^1X en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico (por ejemplo, cobre o paladio).

Esquema C



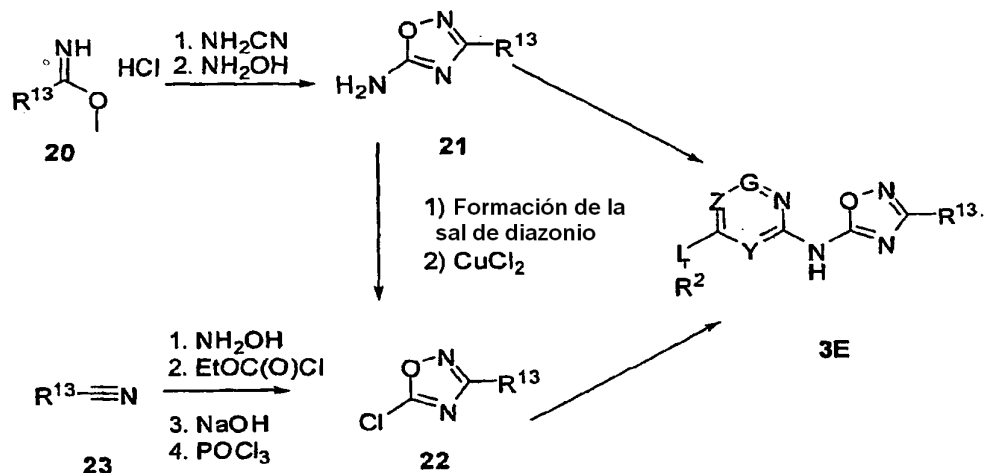
El esquema C muestra un procedimiento de preparación de productos intermedios de 2-aminotiazol y 2-bromotiazol (6) y (7), respectivamente, que son adecuados para su utilización en la preparación de compuestos de fórmula I tal como se muestra en el esquema B. Según el esquema C, la α -halocetona $R^{13}COCHR^{12}X$ puede tratarse con tiourea en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o trietilamina en un disolvente apropiado tal como DMF o etanol para producir aminotiazol (6). El aminotiazol (6) puede convertirse en un producto intermedio de sal de diazonio mediante numerosos procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, tratamiento con nitrito de sodio en ácido o nitrito de isobutilo. El tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con $Cu(X^1)_2$ ($X^1 = Cl$ o Br) o HBr produce el 2-halotiazol (7) correspondiente. Alternativamente, utilizando el procedimiento de síntesis de Hantzsch, la α -halocetona $R^{13}COCHR^{12}X$ puede tratarse en primer lugar con $KSCN$, luego con HX en el que X es Cl o Br , para proporcionar el 2-halotiazol (7). Los compuestos de 2-halotiazol (6) y (7) pueden convertirse en el compuesto (3A) mediante los procedimientos mostrados en el esquema B.

Esquema E



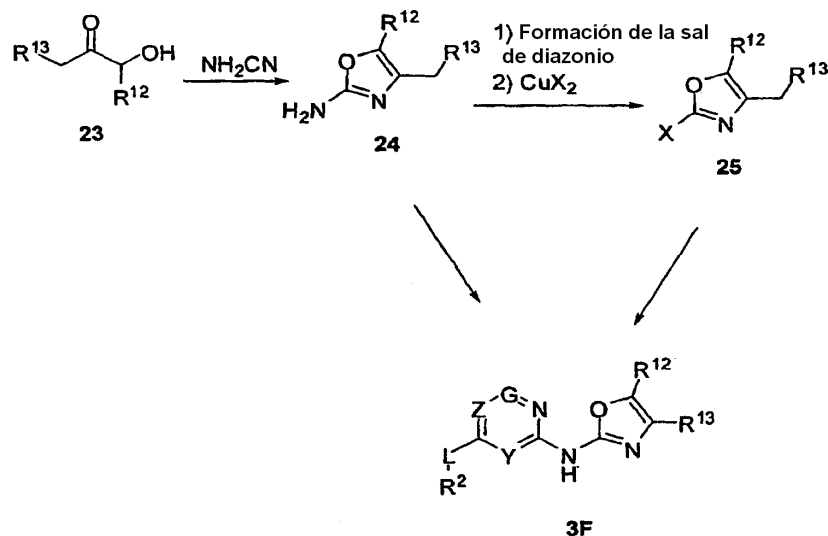
El esquema E muestra un procedimiento de preparación de productos intermedios de 5-amino-1,2,4-tiadiazol y 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (13) y (14), respectivamente, que son adecuados para su utilización en la preparación de compuestos de fórmula I tal como se muestra en el esquema B. Según el esquema E, la amida primaria (12) puede convertirse en 5-amino-1,2,4-tiadiazol (13) calentando con $KSCN$ en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol (Adv. Heterocycl. Chem., (1982) 32, 285). La formación de la sal de diazonio del compuesto (13), seguido por el tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con $CuCl_2$ produce el 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (14) correspondiente. El derivado de bromo correspondiente también puede sintetizarse a través de la utilización de $CuBr_2$. Alternativamente, la reacción de amidina (15) con perclorometil-mercaptano produce 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (13) (Bioorg. Med Chem., (2003) 11, 5529-5537). Los productos intermedios (13) y (14) pueden convertirse en el compuesto (3C) de fórmula I mediante los procedimientos mostrados en el esquema B.

Esquema G



El esquema G muestra un procedimiento de preparación de productos intermedios de 5-amino-1,2,4-oxadiazol y 5-cloro-1,2,4-oxadiazol (21) y (22), respectivamente, que son adecuados para su utilización en la preparación de compuestos de fórmula I tal como se muestra en el esquema B. Según el esquema G, la sal de clorhidrato de imidato (20) (preparada a través de la reacción de Pinner) puede hacerse reaccionar con cianamida en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol para producir un N-cianoimidato intermedio. Puede lograrse la ciclación haciendo reaccionar el N-cianoimidato con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, base de Hunig, piridina o acetato de sodio para producir 5-amino-1,2,4-oxadiazol (21) (J. Org. Chem., (1963) 28, 1861-21). La formación de la sal de diazonio del compuesto (21), seguido por el tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con CuCl_2 produce el 5-cloro-1,2,4-oxadiazol (22) correspondiente. También puede sintetizarse el derivado de bromo a través de la utilización de CuBr_2 . Alternativamente, el alquinitrilo (21) puede convertirse en 5-cloro-1,2,4-oxadiazol (22) (documento WO 95/005368) mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol, en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, base de Hunig, piridina o acetato de sodio, seguido por ciclación para dar una 1,2,4-oxadiazolona con un agente de bisacilación tal como cloroformiato de etilo, carbonildiimidazol o fosgeno. En determinadas formas de realización, la ciclación requiere la utilización de una base tal como NaOH , NaH o trietilamina para permitir la formación de la 1,2,4-oxadiazolona. La reacción de la 1,2,4-oxadiazolona con un agente de deshidratación tal como POCl_3 , POBr_3 o PCl_5 produce el 5-halo-1,2,4-oxadiazol (22). Los productos intermedios de oxadiazol (21) y (22) pueden convertirse en un compuesto (3E) de fórmula I mediante los procedimientos mostrados en el esquema B.

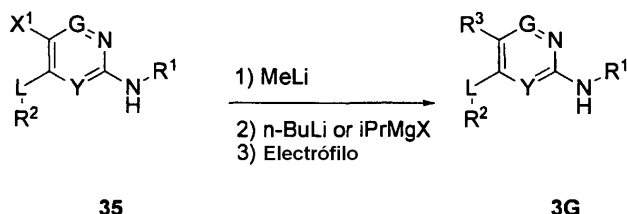
Esquema H



El esquema H muestra un procedimiento de preparación de productos intermedios de 2-amino-oxazol y 2-halo-oxazol (24) y (25), respectivamente, que son adecuados para su utilización en la preparación de compuestos de fórmula I

tal como se muestra en el esquema B. Según el esquema H, se hace reaccionar la α -hidroxicetona (23) con cianamida para producir el 2-aminooxazol (24) (Aust. J. Chem. (1985), 38, 447-458). La formación de la sal de diazonio del compuesto (24), seguido por el tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con CuX_2 (en el que $\text{X} = \text{Cl}$ o Br) produce el 5-halo-1,2,4-tiadiazol (25) correspondiente. Los productos intermedios (24) y (25) pueden convertirse en el compuesto (3F) de fórmula I mediante el procedimiento del esquema B.

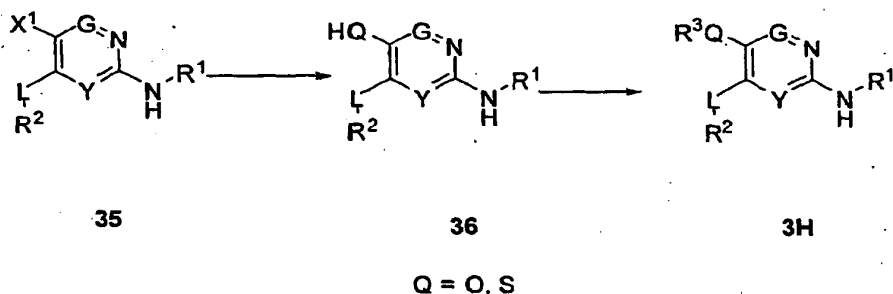
Esquema J



El esquema J muestra un procedimiento de preparación del compuesto (3G) de fórmula I en la que Z es CR^3 . Según el esquema J, el heterociclo halosustituido (35) (preparado mediante el procedimiento del esquema A o B) en el que $\text{X}^1 = \text{Cl}$, Br o I , se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de disolución de metil-litio para eliminar protón/protones intercambiable(s), y luego se somete a transmetalación con un reactivo de alquil-litio tal como $n\text{-BuLi}$, sec-butil o terc-butil-litio , o un reactivo de Grignard tal como, haluro de $i\text{-PrMg}$. Se extingue luego el anión resultante con un electrófilo para proporcionar el compuesto (3G). Los electrófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a: 1) aldehídos, 2) nitrilos, 3) N-metoxi-N-metilamidas (amidas de Weinreb), 4) disulfuros de dialquilo, 5) hexacloroetano, 6) boronatos de trialquilo, 7) cloruros de sulfonilo, 8) cloruros de sulfamilo, 9) isocianatos, 10) dióxido de carbono, (11) haluros de alquilo, (12) trifluoroyodometano, (13) reactivo de Mander y (14) cloroformatos. Los compuestos a modo de ejemplo de la presente invención que pueden prepararse según el procedimiento del esquema J incluyen compuestos en los que R^3 se prepara según el procedimiento del esquema J, incluyen compuestos en los que R^3 es alquilo, fenilalquilo, cicloalquilo hidroxialquilo (a partir de $\text{R}^3\text{Si}(\text{CH}_2)_n\text{I}$), Cl , SH , SR^1 , SOR^1 , SO_2R^1 , OR^1 , I , SCH_2R^1 , OCH_2R^1 , CO_2H , $\text{CH}(\text{OH})\text{-R}^1$ y $\text{C}(\text{=O})\text{R}^1$, en los que R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo o arilo.

Alternativamente, el heterociclo halosustituido (35) pueden convertirse en el compuesto (3G) en el que R^3 es alquilo, arilo, heteroarilo, alquenilo o alquinilo, a través de una reacción de acoplamiento mediada por metal (por ejemplo, Cu o Pd) tal como, pero sin limitarse a, la reacción de Negishi, la reacción de Suzuki, la reacción de Sonogashira o la reacción de Stille.

Esquema K



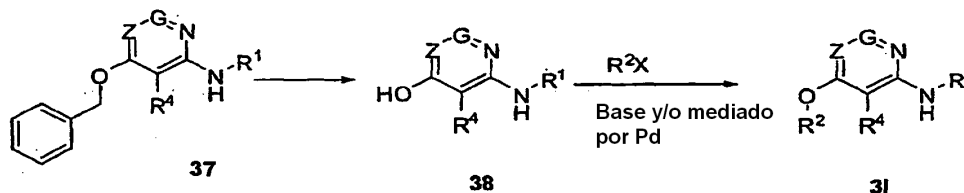
El esquema K muestra un procedimiento de preparación de compuestos (3H) de fórmula I en la que $\text{Z} = \text{C-SR}^3$ o C-OR^3 , a partir de un heterociclo halosustituido (35). Según el esquema K, el heterociclo halosustituido (35), preparado mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en un tiol o alcohol (36) a través de uno de varios procedimientos. Según un procedimiento, el heterociclo halosustituido (35) se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de disolución de metil-litio para eliminar protón/protones intercambiable(s), y luego se somete a transmetalación con un reactivo de alquil-litio tal como $n\text{-BuLi}$, sec-butil o terc-butil-litio , o un reactivo de Grignard tal como, haluro de $i\text{-PrMg}$. Se extingue luego el anión resultante con o bien azufre elemental o bien peróxido de bis(trimetilsililo) para formar el compuesto sustituido con hidroxilo o mercapto (36) correspondiente. Alternativamente, puede extinguirse el anión con borato de trimetilo y oxidarse con o bien peróxido de hidrógeno (J. Med. Chem. (2004) 3089-3104) o bien óxido de N-metilmorfolina (Syn. Lett. (1995) 931-932) para producir el fenol (36). Como tercera ruta de síntesis, el haluro (35) puede convertirse en condiciones mediadas por Pd en el tiol o fenol (36) utilizando triisopropilsilanotiolato de potasio (Tetrahedron Letters (1994) 3225-3226) o $\text{terc-butildimetilsilóxido}$ de sodio (J. Org. Chem., (2002) 5553-5566). El tiol o fenol (36) puede alquilarse con un variedad de electrófilos utilizando condiciones de reacción convencionales para proporcionar el éter (3H) correspondiente de fórmula I. Los electrófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros de alquilo, haluros bencílicos, haluros de

arilo y haluros de heteroarilo, heteraroil-CH₂X, haluros de cicloalquilo, aceptores de Michael y haluros de heteroarilo activados tales como, pero sin limitarse a, 2-fluorocianobenceno, 4-fluorocianobenceno, 2-fluoronitrobenceno, 4-fluoronitrobenceno, 2-cloro-4-nitropiridina, 2-halopiridina, 2-halopirimidina y 4-halopirimidina.

- 5 Alternativamente, el haluro (35) puede convertirse en un sulfuro de alquilo utilizando condiciones mediadas por Pd con sulfuros funcionalizados apropiadamente. Los ejemplos de sulfuros de este tipo incluyen, pero no se limitan a, ésteres del ácido 3-mercaptopropanoico, 3-mercaptopropanonitrilo o 2-(trimetilsilil)etanotiol. Los sulfuros de este tipo pueden desprotegerse para dar el tiol y alquilarse con una variedad de electrófilos en condiciones convencionales (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1990), 38(10), 2667-75).

10

Esquema L

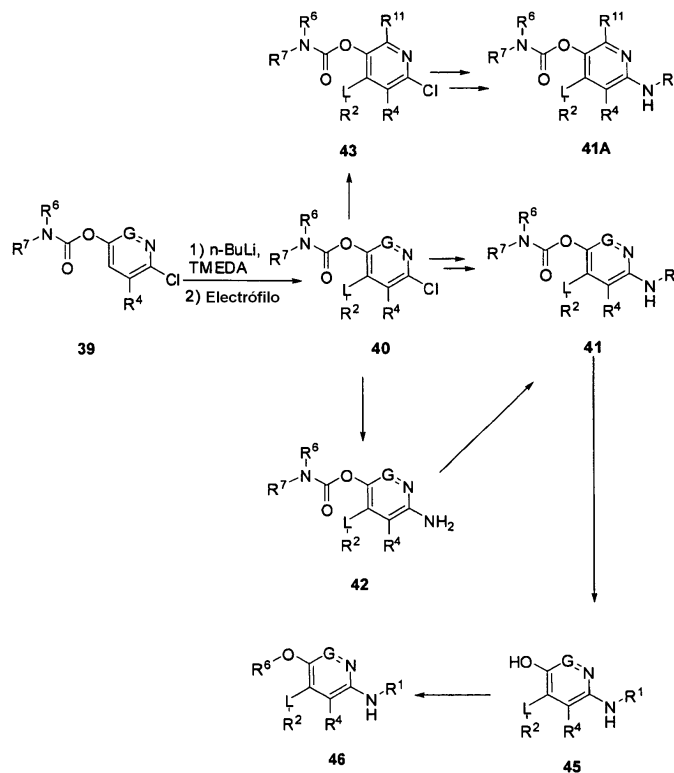


El esquema L muestra un procedimiento alternativo de adición del grupo conector OR^2 a un heterociclo de núcleo para proporcionar un compuesto (31) de fórmula I. Según el esquema L, un bencil éter (37), preparado mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en el heterociclo sustituido con hidroxilo (38), por ejemplo mediante hidrólisis con un ácido fuerte (por ejemplo, HCl 6 N) o mediante hidrogenación (por ejemplo, H₂ o formiato de amonio en presencia de un catalizador metálico). La reacción del heterociclo hidroxilado (38) con R^2X , en el que X = F, Cl, Br, I o NO₂, en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF, produce el compuesto (31) de fórmula I.

20

El procedimiento mostrado en el esquema L también puede utilizarse para preparar compuestos de fórmula I en la que L es S utilizando un derivado de parametoxibencil tioéter del compuesto (37).

Esquema M

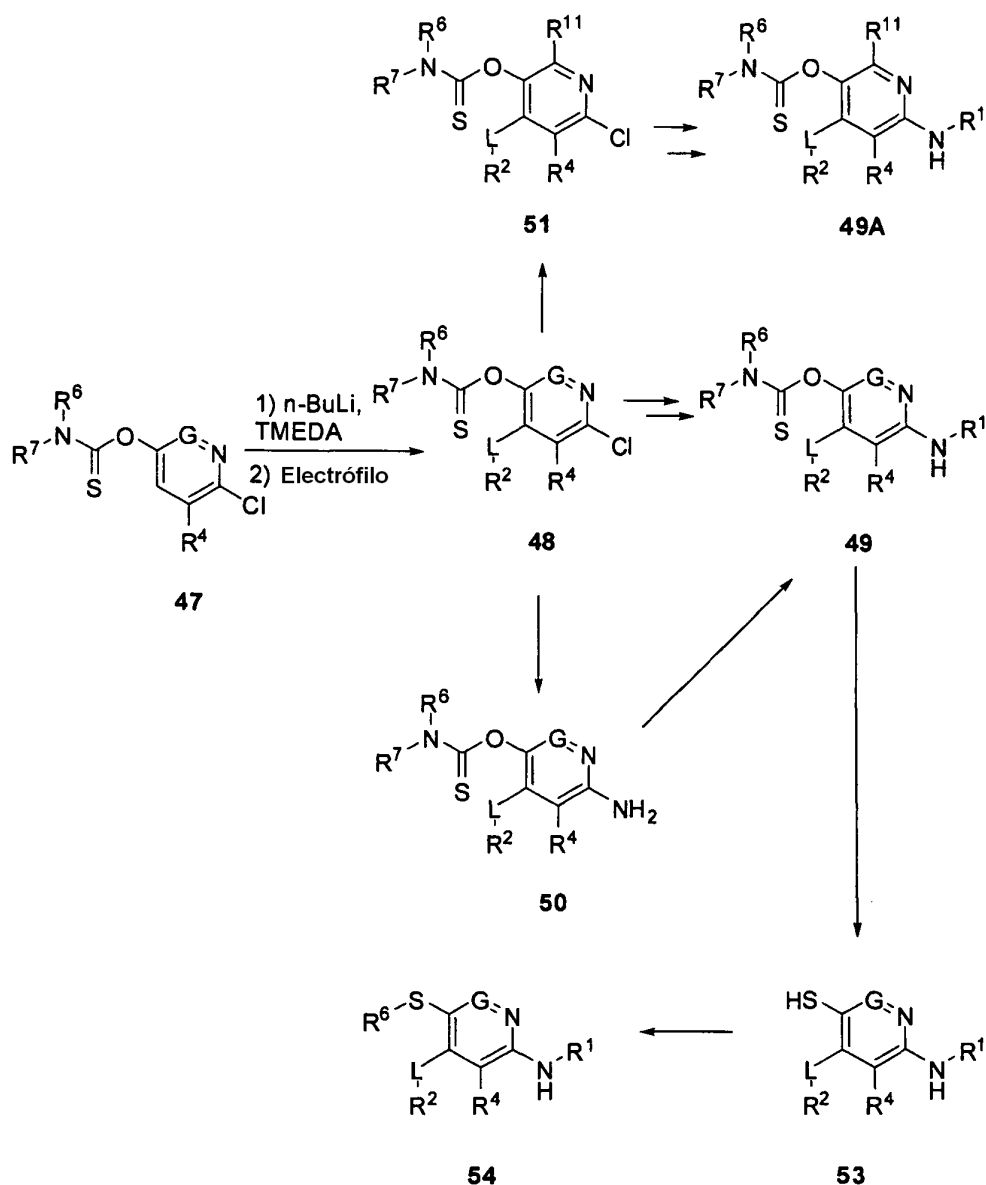


25

El esquema M muestra un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I en la que G = CR¹¹, Z = CR³ en el que R³ es OC(=O)NR⁶R⁷ o OR⁶ y Y = CR⁴. Según el esquema M, el carbamato (39) se somete a ortolitiación con n-BuLi/TMEDA y se hace reaccionar con un electrófilo adecuado tal como (1) disulfuros de diarilo, disulfuros de

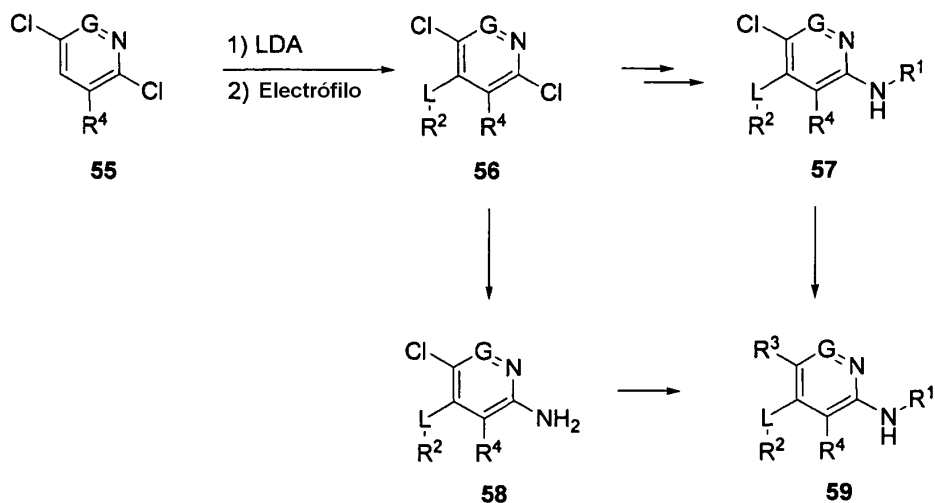
5 heteroarilo o disulfuros de dialquilo (2) haluros bencílicos o heteroaril-CHRX, (3) arilaldehídos, heteroarilaldehídos, cicloalquilaldehídos o aldehídos heterocíclicos, o (4) ácidos borónicos (que pueden convertirse en el fenol con oxidantes, y luego alquilarse o arilarse para producir compuestos en los que L = O) para proporcionar el compuesto (40). El carbamato resultante (40) puede convertirse entonces en los compuestos (41) o (41 A) de fórmula I mediante los procedimientos de los esquemas A y B. Los compuestos (41) y (41A) pueden convertirse en el fenol (45), que puede convertirse en aril éteres, otros carbamatos y derivados de acilo (46) mediante procedimientos de síntesis de rutina.

Esquema N



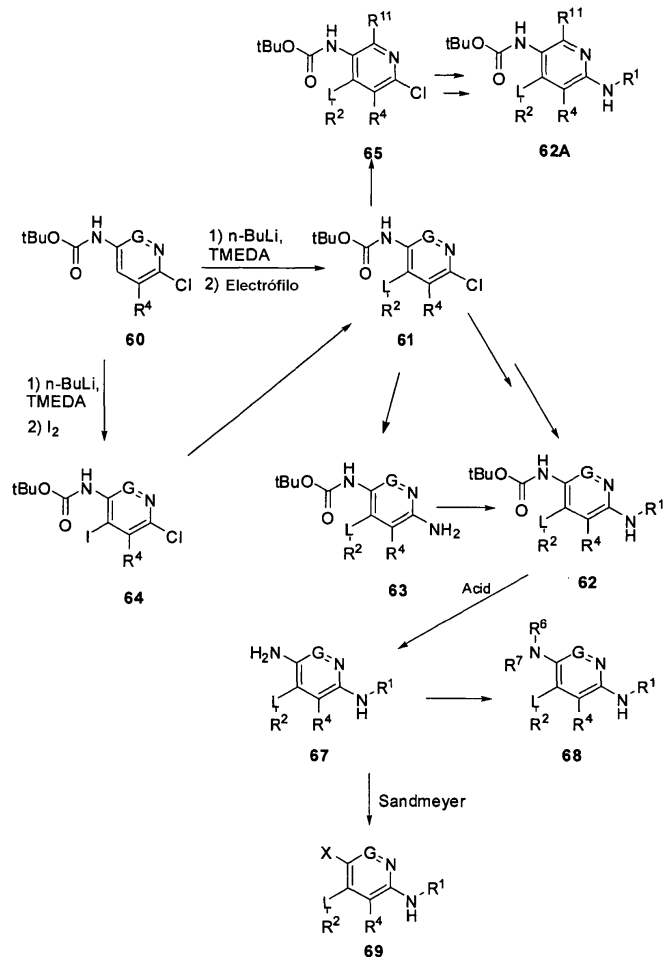
10 El esquema N muestra un procedimiento de preparación de un compuesto fórmula I en la que G = CR¹¹, Z = CR³ en el que R³ es SR⁶ o OC(=S)NR⁶R⁷ y Y = CR⁴. Según el esquema N, el tiocarbamato (47) se somete a ortoilitación con n-BuLi/TMEDA y se hace reaccionar con un electrófilo adecuado tal como (1) disulfuros de diarilo, disulfuros de heteroarilo o disulfuros de dialquilo (2) haluros bencílicos o heteroaril-CHRX, (3) arilaldehídos, heteroarilaldehídos, cicloalquilaldehídos o aldehídos heterocíclicos, o (4) ácidos borónicos (que pueden convertirse en el fenol con oxidantes, y luego alquilarse o arilarse para producir compuestos en los que L = O). Los tiocarbamatos resultantes se convierten entonces en compuestos (49) o (49A) de fórmula I mediante los procedimientos del esquema A o B. Los tiocarbamatos (49) y (49A) pueden convertirse en el tioenol (53) a través de la transposición de Newman (J. Org. Chem. (1966) 31, 3980-3984) que puede convertirse en el aril tioéter (54) mediante tratamiento con un electrófilo adecuado.

Esquema O



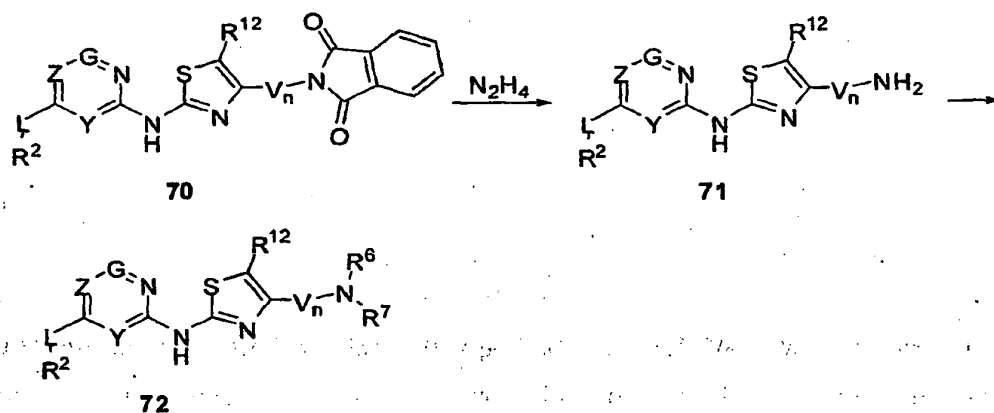
El esquema O muestra un procedimiento de preparación del compuesto (59) de fórmula I en la que $G = CR^{11}$, $Z = CR^3$ y $Y = CR^4$. Según el esquema O, el dicloroheterociclo (55) se somete a ortolitiación selectivamente con LDA y se hace reaccionar con un electr f lo adecuado tal como (1) disulfuros de diarilo, disulfuros de heteroarilo o disulfuros de dialquilo (2) haluros bencílicos o heteroaril-CHRX, (3) arilaldehídos, heteroarilaldehídos, cicloalquilaldehídos o aldehídos heterocíclicos, o (4)  cidos borónicos (que pueden convertirse en el fenol con oxidantes, y luego alquilarse o arilarse para producir compuestos en los que $L = O$) para proporcionar el dicloruro (56). El dicloruro (56) se convierte entonces en los compuestos de estructuras (57) o (58) a través de química selectiva mediada por Pd en los esquemas A y B.

Esquema P



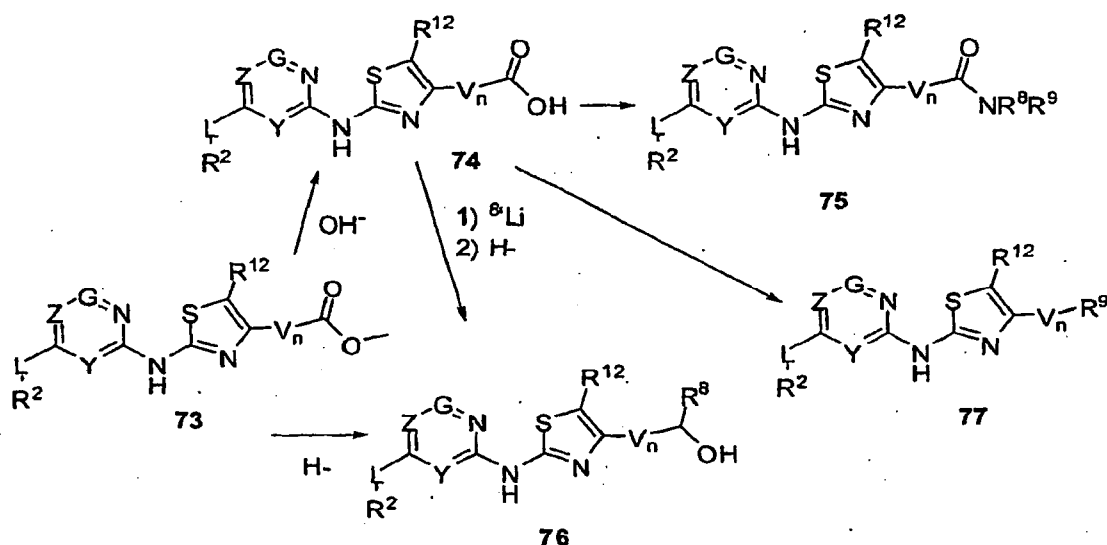
El esquema P muestra un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I en la que $G = CR^{11}$, $Z = CR^3$ en el que R^3 es NR^6R^7 , $NH(C=O)$ alquilo o halógeno y $Y = CR^4$. Según el esquema P, la anilina protegida con Boc (60) se somete a ortolitiación con $n-BuLi/TMEDA$ y se hace reaccionar con un electrófilo adecuado tal como (1) disulfuros de diarilo, disulfuros de heteroarilo o disulfuros de dialquilo (2) haluros bencílicos o heteroaril-CHRX, (3) arilaldehídos, heteroarilaldehídos, cicloalquilaldehídos o aldehídos heterocíclicos, (4) ácidos borónicos (que pueden convertirse en fenol con oxidantes, y luego, alquilarse o arilarse para producir compuestos en los que $L = O$), o (5) yodo (para proporcionar el compuesto (64) que puede convertirse fácilmente con reacciones catalizadas mediadas por Pd tales como las reacciones de Suzuki o Negishi) para proporcionar compuestos (61). Las anilinas protegidas con Boc (61) resultantes se convierten entonces en los compuestos (61) o (61A) de fórmula I mediante los procedimientos del esquema A o B. La anilina protegida con Boc (61) o (61A) puede convertirse entonces en la anilina (67) a través de tratamiento con ácido tal como TFA o ácido clorhídrico. La anilina (67) puede acilarse, sulfonarse o convertirse en ureas o tioureas (68), o convertirse en un haluro (69) a través de la reacción de Sandmeyer. Este haluro es útil para la elaboración adicional mediante los procedimientos contenidos en los esquemas J o K.

Esquema Q



El esquema Q muestra un procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula I en la que R^1 es un tiazolilo sustituido. Según el esquema Q, el compuesto que contiene ftalimida (70) en el que V_n es alquilenos sustituido opcionalmente con o más grupos alquilo y n es 1, que puede prepararse mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en la amina (71) a través de tratamiento con hidrazina. La amina (71) puede elaborarse para dar la amida, carbamato, urea, tiourea, monoalquilamina, dialquilamina, amidina o guanidina (72) mediante procedimientos de rutina en la bibliografía.

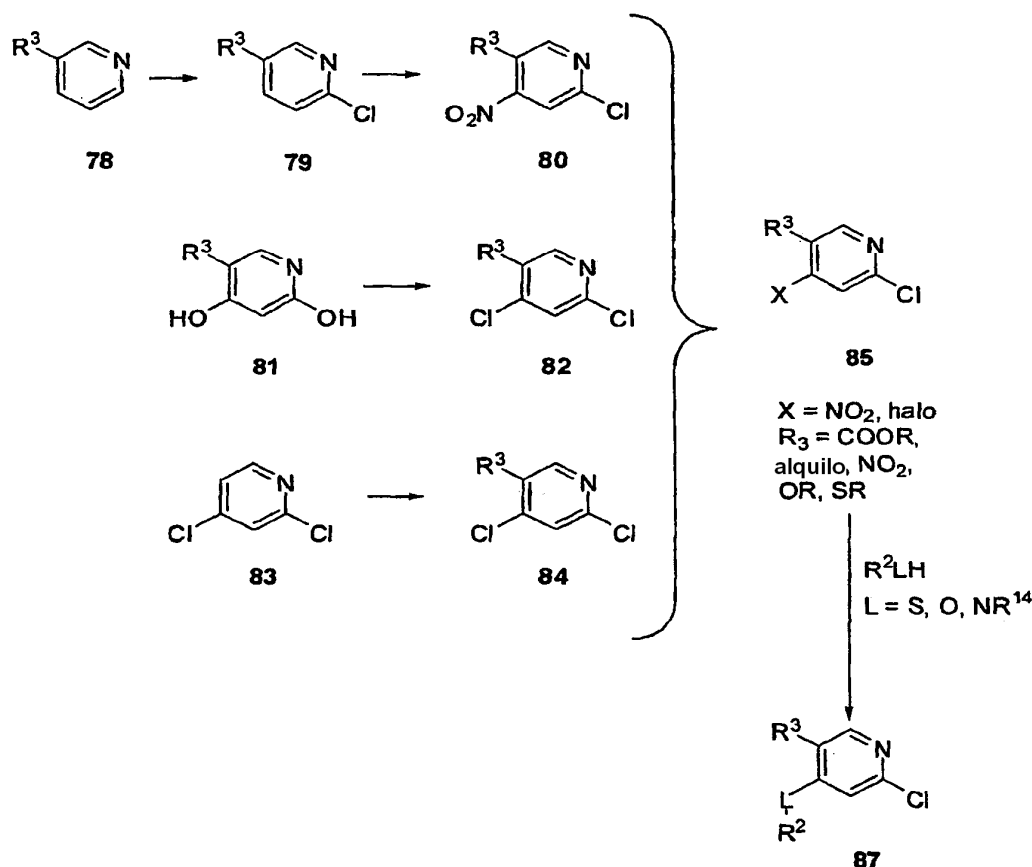
Esquema R



El esquema R muestra un procedimiento alternativo de preparación de los compuestos de fórmula I en la que R^1 es un tiazolilo sustituido. Según el esquema R, el compuesto que contiene éster (73) en el que V_n es alquilenos

- 5 sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo y n es 1, que puede prepararse mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en el alcohol (76) o el ácido carboxílico (74) mediante reducción o hidrólisis con un hidruro o hidróxido, respectivamente. El ácido carboxílico (74) puede convertirse en una amida primaria, secundaria o terciaria (75) utilizando una variedad de procedimientos de acoplamiento de amidas conocidos por los expertos en la materia. El compuesto (74) también puede convertirse en el compuesto (77), en el que R⁹ es un grupo heterociclilo tal como, pero sin limitarse a, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo o tiazolilo, mediante procedimientos de acoplamiento conocidos por los expertos en la materia.

Esquema S

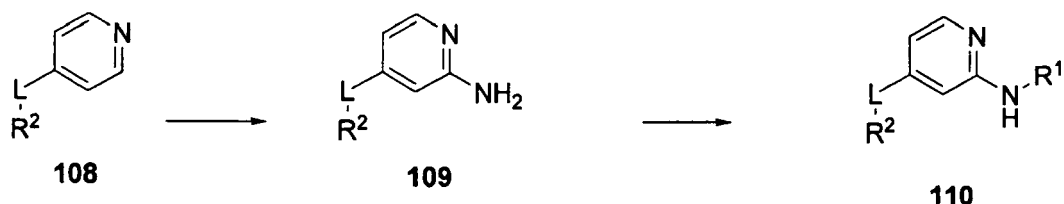


- 10 El esquema S muestra varios procedimientos para preparar el compuesto (87), en el que G e Y son CH, que es adecuado para preparar los compuestos de fórmula I. En el esquema S, los heterociclos halo o dihalosustituídos (85) (X = NO₂ o halógeno) se hacen reaccionar con un nucleófilo (86) en presencia de base y un disolvente adecuado (por ejemplo, NaH en DMF) para producir el heterociclo halosustituído (87) (para el desplazamiento regioselectivo similar de piridinas 4-nitro-2-sustituídas, véase Eur J. Med. Chem. (2004) 433-447; para reacciones de desplazamiento regioselectivas de 2,4-dihalopiridinas, véase el documento WO 2005/028452). El compuesto (85) puede prepararse a partir de los compuestos (80), (82) o (84), que pueden prepararse mediante una variedad de procedimientos, incluyendo los mostrados en el esquema S.
- 15 Según un procedimiento, puede prepararse una 2-halo-4-nitropiridina sustituida (80) (si no está disponible comercialmente) mediante la siguiente secuencia: oxidación de la piridina 3-sustituída disponible comercialmente (o disponible fácilmente a partir de 3-bromopiridina a través de procedimientos conocidos) (78) mediante tratamiento con MCPBA, peróxido de hidrógeno u otro oxidante adecuado, produce el derivado de N-óxido, que con el tratamiento con POCl₃, produce el cloruro de piridilo (79). La oxidación del cloruro de piridilo (79), seguido por el tratamiento con condiciones de nitración tales como ácido nítrico en ácido acético, seguido por el tratamiento con PBr₃ produce de manera regioselectiva la piridina 2-halo-4-nitrosustituída (80) (véase Eur. J. Org. Chem. (2004) 3477-3488). Los N-óxidos de piridina 3-sustituída intermedios también pueden nitrarse de manera regioselectiva en la posición 4 con ácido nítrico en ácido acético o sulfúrico (véase J. Org. Chem. (1954) 1633-1640). El tratamiento de los N-óxidos de piridina con POCl₃ forma la piridina 2-halo-4-nitrosustituída (80).
- 20 Según otro procedimiento, puede prepararse una 2,4-dihalopiridina sustituida (82) a partir de piridina 2,4-dihidroxilada (81), que se forma a través de una reacción de condensación (por ejemplo, para R = COOMe, véase J. Het. Chem. (1983) 1363) mediante tratamiento con POCl₃ (véase el éster, véase el documento WO 2005/028452).

Alternativamente, la 2,4-dihalopiridina (83) puede litiarse de manera regioselectiva a baja temperatura y tratarse con un electrófilo (véase: J. Org. Chem. (2005) 2494-2502) para proporcionar el compuesto (84). Por ejemplo, cuando se utiliza bromo o yodo como electrófilo, pueden prepararse la 2,4-dicloro-5-bromopiridina o 2,4-5-yodopiridina mediante este procedimiento (véanse J. Org. Chem. (2005) 2494-2502 y Eur. J. Org. Chem. (2001) 1371-1376). El grupo 4-Cl del compuesto (84) se desplaza preferentemente por un nucleófilo R^2LH (por ejemplo, con el tratamiento con NaH en DMF). Alternativamente, el derivado de 5-yodo puede litiarse preferentemente para formar el anión litio y extinguirse con electrófilos (un procedimiento en dos etapas para dar los mismos compuestos).

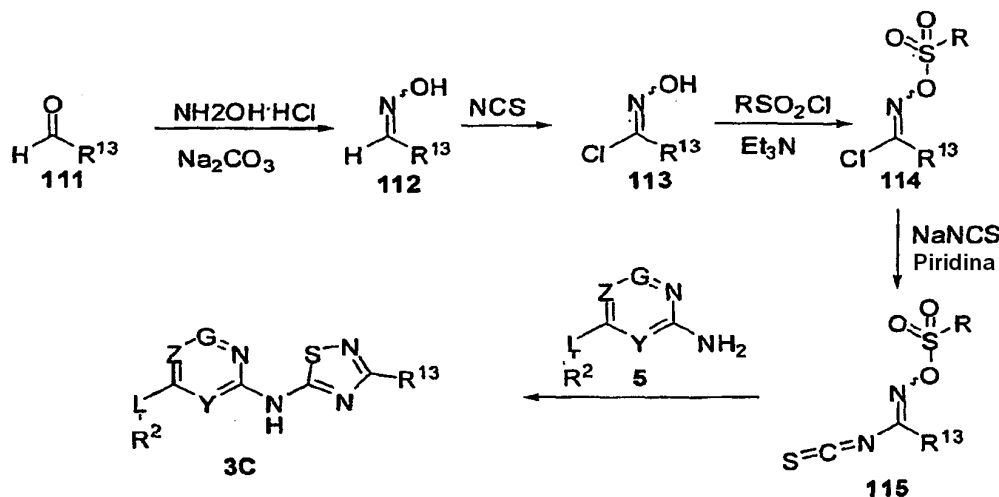
El compuesto (87) puede convertirse en un compuesto de fórmula I mediante los procedimientos mostrados en el esquema A o esquema B.

Esquema W



El esquema W muestra un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I en la que $L = O, S$ o CHR^{15} . El compuesto (108), en el que R^2 es un resto arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo, puede prepararse a partir de 4-piridin-carboxaldehído a través de una adición de R^2MgX , seguido por una reducción con un catalizador de paladio con hidrógeno. Para compuestos en los que $L = CHR^{15}$, el carbinol intermedio se oxida para dar la cetona, seguido por la adición de $RMgX$, seguido por hidrogenación catalítica. Posteriormente, el compuesto (108) se somete a una reacción de Chichibabin para producir el derivado de 2-aminopiridilo (109) (para compuestos similares preparados a través de este procedimiento, véase J. Het. Chem. (1996) 1195-1200). El compuesto (109) puede convertirse en el compuesto (110) de fórmula I mediante los procedimientos descritos en los esquemas A o B.

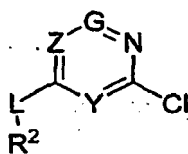
Esquema X



El esquema X muestra un procedimiento alternativo para producir compuestos de fórmula 3C. La formación de la oxima (112) a partir del aldehído (111) permite la cloración con N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DMF, para producir (113). Este producto puede sulfonarse entonces con un cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a trietilamina, para producir (114) (véase la patente US n.º 3.983.246). La reacción de (114) en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, con una sal de tiocianato tal como NaNCS, en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a piridina, produce el producto intermedio activado (115) (véase Takeuchi, K., documento JP 2001081084). Este producto intermedio puede hacerse reaccionar *in situ* con un aminoheterociclo (5) apropiado para producir compuestos de la estructura (3C) de fórmula I.

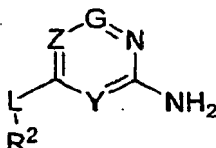
Por consiguiente, otra forma de realización de la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



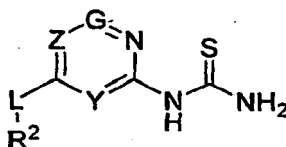
con un compuesto de fórmula R^1NH_2 en presencia de un catalizador básico o catalizador metálico; o

- 5 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



- 10 con un compuesto de fórmula R^1-X , en la que X es Cl o Br, en presencia de un catalizador básico o catalizador metálico; o

hacer reaccionar un compuesto de fórmula



- 15 con un compuesto de fórmula $R^{13}COCHR^{12}X^1$, en la que X^1 es un grupo saliente, en presencia de una base. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen OTs, Cl, Br, I y N(alquilo C_1-C_6).

- 20 En la preparación de compuestos de fórmula I, puede ser necesaria la protección de funcionalidades alejadas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de productos intermedios. La necesidad de una protección de este tipo variará dependiendo de la naturaleza en la funcionalidad alejada y de las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de una protección de este tipo la determina fácilmente un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su
25 utilización, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON LOS COMPUESTOS DE FÓRMULA I

- 30 Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa que incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, AGA (alteración de la glucosa en ayunas) y AGA (alteración de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos tales como los comentados a continuación. Además, los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para prevenir la progresión de la alteración de la tolerancia a la glucosa, AGA (alteración de la glucosa en ayunas) o AGA (alteración de la glucemia en ayunas) de tipo límite a diabetes mellitus.
35

- Por consiguiente, los métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones descritos en la presente memoria comprenden administrar a un mamífero, tal como un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.
40

- La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retarda la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. La cantidad de un compuesto de fórmula I que corresponderá a una cantidad de este tipo variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la afección patológica o su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita el tratamiento, pero no obstante la puede determinar de manera rutinaria un experto en la materia.
45

- Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto a medidas terapéuticas como profilácticas o preventivas, en las que el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, afección patológica estabilizada (es decir, sin empeoramiento),
50

retardo o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación de la afección patológica y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquéllos que necesitan el tratamiento incluyen aquéllos que ya presentan la afección o trastorno así como aquéllos propensos a presentar el afección o trastorno o aquéllos en los que la afección o trastorno va a prevenirse.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que presenta o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo seres humanos.

Determinados procedimientos descritos en la presente memoria son útiles para tratar la diabetes mellitus. La diabetes mellitus es una afección en la que el nivel de glucosa plasmática en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) es superior o igual a 126 mg/dl (sometido a prueba en dos ocasiones) y el nivel de glucosa plasmática a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) de 75 g es superior o igual a 200 mg/dl. Los síntomas clásicos adicionales incluyen polidipsia, polifagia y poliuria.

Determinados procedimientos descritos en la presente memoria son útiles para tratar el síndrome de la alteración de la tolerancia a la glucosa (ATG). La ATG se diagnostica mediante la presentación de un nivel de glucosa plasmática en ayunas inferior a 126 mg/dl y un nivel a las 2 horas tras exposición oral a glucosa superior a 140 mg/dl.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como agentes profilácticos o terapéuticos de complicaciones diabéticas tales como, pero sin limitarse a, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, microangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar), enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección de las vías urinarias, infección del tracto gastrointestinal, infección de tejidos blandos dérmicos, infección de las extremidades inferiores, etc.), gangrena diabética, xerostomía, disminución del sentido del oído, enfermedad cerebrovascular, trastorno circulatorio periférico, etc.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, trastorno sensitivo inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anómalas en la sangre) incluyendo dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la sangre) incluyendo de tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal, etc.), infarto de miocardio, angina de pecho y enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral).

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación posoperatoria o traumática, remisión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), pancreatitis, síndrome de obesidad visceral, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovario poliquístico, distrofia muscular, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel etc.), síndrome del colon irritable, diarrea aguda o crónica, espondilitis deformante, osteoartritis, remisión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, SMSL y similares.

Un aspecto adicional de la invención es la utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos adicionales tal como se describe a continuación. La dosis del segundo fármaco puede seleccionarse apropiadamente basándose en una dosis empleada clínicamente. La proporción del compuesto de la presente invención y el segundo fármaco puede determinarse apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad objetivo, la afección clínica, la combinación y otros factores. En casos en los que el sujeto de administración es un ser humano, por ejemplo, el segundo fármaco puede utilizarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.

El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación presenta preferentemente actividades complementarias al compuesto de esta invención de manera que no se afecten de

manera adversa entre sí. Fármacos de este tipo están presentes en combinación adecuadamente en cantidades que son eficaces para el fin pretendido. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un segundo fármaco, tal como se describe en la presente memoria.

Un compuesto de esta invención y agente(s) farmacéuticamente activo(s) adicional(es) pueden administrarse juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado esto puede producirse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Una administración secuencial de este tipo puede ser en momentos próximos o en momentos alejados. Las cantidades del compuesto de esta invención y el/los segundo(s) agente(s) y los tiempos de administración relativos se seleccionarán con el fin del lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los principios activos utilizados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de utilizar los compuestos por separado. Puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los principios activos: (1) se coformulan y se administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) se suministran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosificación eficaz de cada principio activo secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, en combinación con fármaco(s) adicional(es) tal(es) como un agente terapéutico para diabetes mellitus, y/o un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, tal como se definieron anteriormente. Los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para diabetes mellitus que pueden utilizarse en combinación con un compuesto de esta invención incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas de páncreas bovino o de cerdo; preparaciones de insulina humana sintetizadas mediante técnicas de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o una levadura), un fragmento de insulina o derivados del mismo (por ejemplo, INS-1), agentes para mejorar la resistencia a la insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o su maleato, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614), inhibidores de la alfa-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida; clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramide, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su sal de calcio hidratada, GLP-1], inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100), agonistas beta-3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de la fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de la glucógeno fosforilasa, inhibidores de la glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón), inhibidores de SGLT (cotransportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095) y similares.

Los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de la aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat (SNK-860), CT-112), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF), promotores de la secreción y producción de factores neurotróficos, inhibidores de PKC (por ejemplo, LY-3335331), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuros de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico) y vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina).

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse, por ejemplo en combinación con agentes antihiperlipidémicos. Las pruebas epidemiológicas han establecido firmemente la hiperlipidemia como un factor de riesgo principal que causa enfermedad cardiovascular (ECV) debido a aterosclerosis. En los últimos años, se ha puesto énfasis en la disminución de los niveles de colesterol plasmático, colesterol de lipoproteínas de baja densidad en particular, como una etapa esencial en la prevención de ECV. La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre los sujetos diabéticos, debido al menos en parte a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento satisfactorio de la hiperlipidemia en la población general, y en sujetos diabéticos en particular, es por tanto de importancia médica excepcional. Los ejemplos de agentes antihiperlipidémicos incluyen compuestos de estatinas que son inhibidores de la síntesis del colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina o sus sales, etc.), inhibidores de la escualeno sintasa o compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato) que presentan una acción de disminución de los triglicéridos y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse, por ejemplo, en combinación con agentes hipotensores. La hipertensión se ha asociado con niveles de insulina en sangre elevados, una afección conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona peptídica cuyas acciones principales son promover la utilización de la glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y el almacenamiento de lípidos neutros, también actúa para

promover el crecimiento de células vasculares y aumentar la retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden lograrse sin afectar los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de vasculatura periférica, por ejemplo, puede provocar la constricción de capilares periféricos, mientras que la retención de sodio aumenta el volumen sanguíneo. Por tanto, la disminución de los niveles de insulina en personas hiperinsulinémicas puede prevenir el crecimiento vascular anómalo y la retención de sodio renal provocados por los altos niveles de insulina y alivia de ese modo la hipertensión. Los ejemplos de agentes hipotensores incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captopril, enalapril, delapril), antagonistas de la angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetil, losartán, eprosartán, valsartán, temisartán, irbesartán, tasosartán), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipino, nifedipino, nicardipino, amlodipino, efonidipino) y clonidina.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con agentes contra la obesidad. El término "obesidad" implica un exceso de tejido adiposo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de muchas enfermedades muy comunes tales como diabetes, aterosclerosis e hipertensión. En cierto grado, el apetito está controlado en áreas diferenciadas en el hipotálamo: un centro de la alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de la saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas desde el centro de alimentación que estimulan que se coma, y el centro de la saciedad modula este proceso enviando impulsos inhibidores al centro de alimentación. Varios procesos reguladores pueden influir en estos centros hipotalámicos. El centro de la saciedad puede activarse mediante los aumentos de la glucosa y/o insulina en plasma que siguen a una comida. Los ejemplos de agentes contra la obesidad incluyen fármacos contra la obesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramona, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex), inhibidores de la lipasa pancreática (por ejemplo orlistat), agonistas beta-3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), péptidos anorexígenos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar) y agonistas de la colecistocinina (por ejemplo lintitript, FPL-15849).

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía apropiada para la afección que va a tratarse. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se apreciará que la vía preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, puede formularse como una pastilla, cápsula, comprimido, etc. con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, tal como se detallará a continuación.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Con el fin de utilizar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una forma de realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de esta invención. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envases tipo blíster, etc. El recipiente puede formarse a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de esta invención o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede presentar un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que presenta un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

Según otra forma de realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de esta invención contenido en el mismo; y (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por niveles deficientes de actividad glucocinasa. Alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Pueden incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

Ejemplos

Con el fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguientes ejemplos. Sin embargo, se debe entender que estos ejemplos no limitan la invención y sólo pretenden sugerir un procedimiento para poner en práctica la invención. Los expertos en la materia reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar otros varios activadores de glucocinasa de la invención, y se considera que procedimientos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se encuentran dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados según la invención puede realizarse satisfactoriamente mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos a los descritos y/o realizando modificaciones de rutina de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerán otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria o conocidas en la técnica como que presentan aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

Los compuestos de esta invención también incluyen los compuestos de los ejemplos 1-11, 14, 16, 18-19, 21, 25-29, 32-58, 60-63, 65-87, 89-90 y 92-202 descritos a continuación. Se descubrió que los compuestos calificados como "ejemplos de referencia" o bien eran débilmente activos en los ensayos *in vitro* descritos a continuación, o bien se incluyen para ejemplificar la síntesis de productos intermedios utilizados para preparar compuestos de fórmula I.

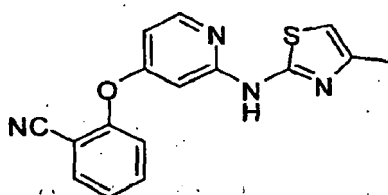
En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados centígrados. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario.

Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se establezca lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron normalmente con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos a través de una jeringa. El material de vidrio se secó en estufa y/o se secó con calor.

La cromatografía en columna se realizó en un sistema Biotage (fabricante: Dyax Corporation) que presentaba una columna de gel de sílice o un cartucho SepPak de sílice (Waters). Se registraron los espectros de ¹H-RMN en un instrumento Varian que funcionaba a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de ¹H-RMN como disoluciones en CDCl₃ o d₆-DMSO (notificados en ppm), utilizando (7,25 ppm) o tetrametilsilano (0,00 ppm) como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se notifican multiplicidades de picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (duplete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (duplete de dupletes), dt (duplete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se facilitan, se notifican en hercios (Hz).

Ejemplo 1

2-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzonitrilo



Etapa A: Preparación de 4-(benciloxil-2-cloropiridina): se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 4-(benciloxi)piridin-2(1H)-ona (10,0 g, 49,7 mmol) y oxidloruro de fósforo (55,6 ml, 596 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante la noche, luego se enfrió y se extinguió cuidadosamente con carbonato de sodio e hidróxido de sodio hasta pH 7. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano como eluyente produciendo 4-(benciloxi)-2-cloropiridina (5,14 g, rendimiento del 47,1%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,19 (d, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 6,91 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,10 (s, 2H). CL/EM: (de 5 a 95) R_t = 2,64 min. (ESI) m/z = 220 (M+H) (40%).

Etapa B: Preparación de 4-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 2-amino-4-metiltiazol (43,8 ml, 17,5 mmol), 4-(benciloxi)-2-cloropiridina (4,23 g, 19,3 mmol), fosfato de potasio (4,09 g, 19,3 mmol) y tolueno (44 ml), y se desgasificó la mezcla de reacción con nitrógeno. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,401 g, 0,438 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)-xanteno (0,279 g, 0,482 mmol), y se desgasificó la mezcla de reacción con nitrógeno. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C, se añadió agua desgasificada (15 ml), y se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante la noche. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se filtró a través de un pequeño lecho de gel de sílice, y se concentró el filtrado hasta 50 ml de acetato de etilo y se filtró

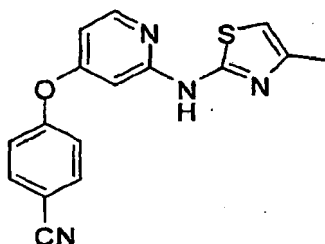
produciendo 4-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (2,50 g, rendimiento del 47,5%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,29 (sa, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,35 (m, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,36 (d, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). Espectro de masas (ESI) m/z = 298 (M)

Etapa C: Preparación de 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ol: siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 4-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparada según el ejemplo 17) (2,3 g, 7,73 mmol) y HCl (38,7 ml, 116 mmol) (HCl 3 M) proporcionando 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ol (0,620 g, rendimiento del 38,7%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,38 (sa, 1H), 6,23 (m, 2H), 6,10 (sa, 1H), 2,28 (s, 3H). HPLC (de 5 a 95) R_t = 1,82 min.; espectro de masas (ESI) m/z = 208 (M+H).

Etapa D: Preparación de 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzonitrilo: se combinaron 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ol (0,100 g, 0,483 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (0,064 g, 0,531 mmol) y carbonato de potasio (0,167 g, 1,21 mmol) en DMSO se calentaron a 90°C durante la noche. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC, eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:1 produciendo la base libre. Se disolvió la base libre en THF (3 ml) y se añadió HCl 1 M en éter (6 ml). Se diluyó la disolución con éter (15 ml), se trituró durante 10 minutos, y se filtró produciendo 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzonitrilo (0,013 g, rendimiento del 8,65%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,26 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,33 (d, 1H), 2,23 (d, 3H); R_t de HPLC = 2,67 min.; espectro de masas (ESI) m/z = 309 (M+H).

Ejemplo 2

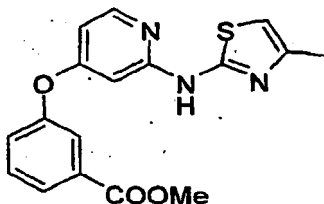
4-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxil)benzonitrilo



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa D, se hicieron reaccionar 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ol (0,100 g, 0,483 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (0,064 g, 0,531 mmol) y carbonato de potasio (0,167 g, 1,21 mmol) proporcionando 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxil)benzonitrilo (0,033 g; rendimiento del 20,0%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,27 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,28 (d, 3H). R_t de HPLC (de 5 a 95) = 2,69 min.; espectro de masas (ESI) m/z = 309 (M+H).

Ejemplo 3

3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo



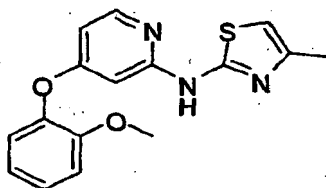
Etapa A: Preparación de 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo: se añadió 3-hidroxibenzoato de metilo (2,88 g, 18,9 mmol) a una mezcla de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,757 g, 18,9 mmol) en DMF (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos y luego se enfrió en un baño de hielo. Se añadió 2-cloro-4-nitropiridina (3,00 g, 18,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 0°C, y luego durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 5:1 produciendo 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo (4,49 g, rendimiento del 90,0%) como un aceite espeso. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,26 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxil)benzoato de metilo: se hicieron reaccionar 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo (3,05 g, 11,6 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (26,3 ml, 10,5 mmol), fosfato de

potasio (2,45 g, 11,6 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,241 g, 0,263 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,167 g, 0,289 mmol) en tolueno (26 ml) y agua (8 ml) según el ejemplo 17, etapa B, produciendo 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo (2,65 g, rendimiento del 68,7%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 5,85$ Hz, 1H), 7,89 (dt, $J = 1,17, 7,80$ Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,45 (t, $J = 7,80$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,44 (dd, $J = 1,95, 5,85$ Hz, 1H), 6,25 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,14 (d, $J = 1,17$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI) $m/z = 342$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 4

Preparación de N-(4-(2-metoxifenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

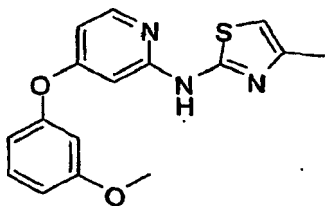


Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2-metoxifenoxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2-metoxifenol (2,35 g, 18,9 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,757 g, 18,9 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (3,00 g, 18,9 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2-metoxifenoxi)piridina (4,32 g, rendimiento del 96,9%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,20 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,99-7,06 (m, 2H), 6,72-6,755 (m, 2H), 3,79 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(2-metoxifenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 2-cloro-4-(2-metoxifenoxi)piridina (2,95 g, 12,5 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (28,5 ml, 11,4 mmol), fosfato de potasio (2,66 g, 12,5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,261 g, 0,285 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,181 g, 0,313 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (8 ml) proporcionando 4-(2-metoxifenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (3,12 g, rendimiento del 82,2%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,10 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,71 (s, 1H), 2,12 (s, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 314$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

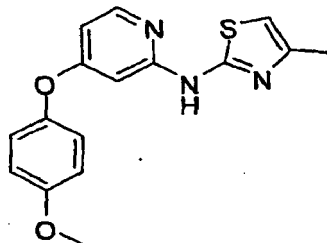
Ejemplo 5

N-(4-(3-Metoxifenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



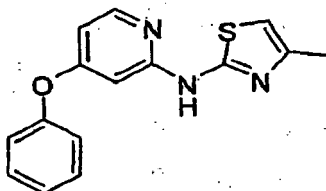
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(3-metoxifenoxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 3-metoxifenol (2,35 g, 18,9 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,757 g, 18,9 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (3,00 g, 18,9 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(3-metoxifenoxi)piridina (4,24 g, rendimiento del 95,1%) como un aceite espeso. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,23 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,80-6,85 (m, 3H), 6,63-6,69 (m, 2H), 3,82 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(3-metoxifenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 2-cloro-4-(3-metoxifenoxi)piridina (2,95 g, 12,5 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (28,5 ml, 11,4 mmol), fosfato de potasio (2,66 g, 12,5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,261 g, 0,285 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,181 g, 0,313 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (8 ml) proporcionando 4-(3-metoxifenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (3,44 g, rendimiento del 88,7%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,14 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); espectro de masas (ESI) $m/z = 314$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 6N-(4-(4-Metoxifenoxi)piridinil)-4-metiltiazol-2-amina

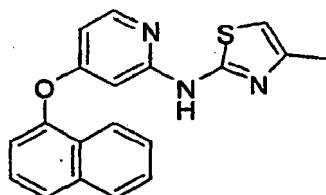
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 4-metoxifenol (2,35 g, 18,9 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (0,757 g, 18,9 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (3,00 g, 18,9 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)piridina (4,44 g, rendimiento del 99%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,20 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de N-4-(3-metoxifenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 2-cloro-4-(4-metoxifenoxi)piridina (2,952 g, 12,53 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (28,47 ml, 11,39 mmol), fosfato de potasio (2,417 g, 11,39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2607 g, 0,2847 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,1812 g, 0,3131 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (8 ml) proporcionando 4-(4-metoxifenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (1,726 g, rendimiento del 44,50%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,10 (d, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 314 (100) (M+H).

Ejemplo 7N-(4-Fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-fenoxipiridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar fenol (494 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-fenoxipiridina (1,27 g, rendimiento del 98%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,77-6,82 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de N-(4-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, 2-cloro-4-fenoxipiridina (0,575 g, 2,79 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (6,35 ml, 2,54 mmol), fosfato de potasio (0,593 g, 2,79 mmol); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0582 g, 0,0635 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0404 g, 0,0699 mmol) en tolueno (8 ml) y agua (2 ml) se produjo N-(4-metiltiazol-2-il)-4-fenoxipiridin-2-amina (170 mg, rendimiento del 23%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,72 (sa, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,28 (d, 1H), 2,19 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 284 (100) (M+H).

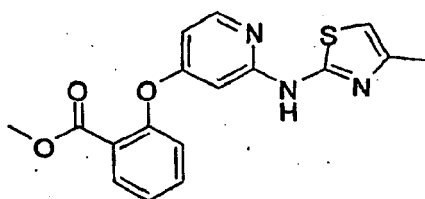
Ejemplo 84-Metil-N-(4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, naftalen-1-ol (909 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) se produjo 2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)piridina (1,53 g, rendimiento del 95%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 6,79-6,83 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-N-(4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 2-cloro-4-fenoxipiridina (0,575 g, 2,79 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (6,35 ml, 2,54 mmol), fosfato de potasio (0,593 g, 2,79 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0582 g, 0,0635 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0404 g, 0,0699 mmol) en tolueno (6 ml) y agua (2 ml) proporcionando N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-amina (0,371 g, rendimiento del 77,8%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,13 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,25 (m, 2H), 2,09 (s, 3H); espectro de masas (ESI) $m/z = 334$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 9

2-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo

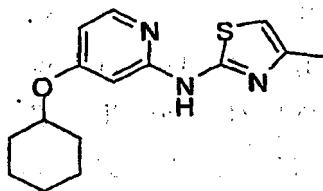


Etapa A: Preparación de 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2-hidroxibenzoato de metilo (2,88 mg, 18,9 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (757 mg, 18,9 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (3,00 g, 18,9 mmol) proporcionando 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo (3,51 g, rendimiento del 70%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 3,77 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo (1,91 g, 7,23 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (16,4 ml, 6,57 mmol), fosfato de potasio (1,53 g, 7,23 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,105 g, 0,181 mmol) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,150 g, 0,164 mmol) en tolueno (16 ml) y agua (5 ml) proporcionando 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,16 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,35 (dt, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,19 (d, 3H); espectro de masas (ESI) $m/z = 342$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 10

N-(4-(Ciclohexiloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



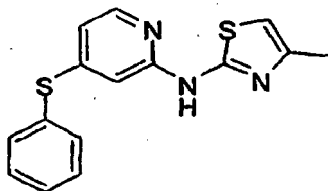
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(ciclohexiloxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar ciclohexanol (948 mg, 9,46 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (378 mg, 9,46 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,50 g, 9,46 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(ciclohexiloxi)piridina (1,78 g, rendimiento del 89%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,15 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 2H), 1,79-1,85 (m, 2H), 1,26-1,62 (m, 6H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (3,50 ml, 1,40 mmol), 2-cloro-4-(ciclohexiloxi)piridina (0,326 g, 1,54 mmol), fosfato de potasio (0,327 g, 1,54 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0321 g, 0,0350 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,0223 g, 0,0385 mmol) en tolueno (4 ml) y agua (1,5 ml).

produciendo N-(4-(ciclohexiloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,127 g, rendimiento del 30,7%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,12 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 6,35 (sa, 1H), 6,32 (d, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,34 (d, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,54 (m, 3H), 1,36 (m, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 290$ (100) (M+H).

5 Ejemplo 11

4-Metil-N-(4-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina

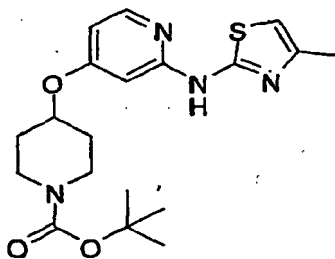


Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(feniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar tiofenol (1,04 g, 9,46 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (378 mg, 9,46 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,50 g, 9,46 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(feniltio)piridina (1,97 g, rendimiento del 94%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,11 (d, 1H), 7,45-7,58 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-N-(4-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (3,50 ml, 1,40 mmol), 2-cloro-4-(feniltio)piridina (0,342 g, 1,54 mmol), fosfato de potasio (0,327 g, 1,54 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0321 g, 0,0350 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0223 g, 0,0385 mmol) en tolueno (4 ml) y agua (1,5 ml) produciendo 4-metil-N-(4-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,296 g, rendimiento del 69,8%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,07 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 6,57 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 2,24 (d, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 300$ (100) (M+H).

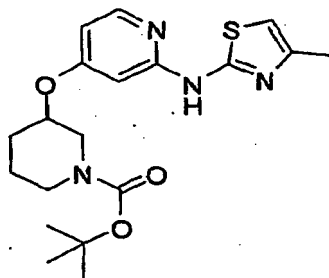
Ejemplo 12 (ejemplo representativo)

4-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Etapa A: Preparación de 4-(2-cloro-piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,90 g, 9,46 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (378 mg, 9,46 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,50 g, 9,46 mmol) proporcionando 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,48 g, rendimiento del 84%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,19 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,68 (ddd, 2H), 3,37 (ddd, 2H), 1,94 (dddd, 2H), 1,77 (dddd, 2H), 1,47 (s, 9H).

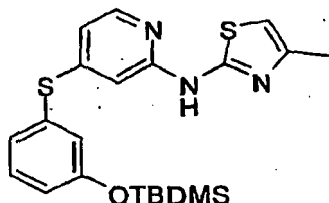
Etapa B: Preparación de 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (18,2 ml, 7,27 mmol), 4-(2-cloropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 8,00 mmol), fosfato de potasio (1,70 g, 8,00 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,166 g, 0,182 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,116 g, 0,200 mmol) en tolueno (20 ml) y agua (5 ml) proporcionando 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,55 g, rendimiento del 54,1%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,14 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,36 (sa, 2H), 4,51 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,34 (d, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); espectro de masas (APCI) $m/z = 291$ (100) (M+H-Boc).

Ejemplo 13 (ejemplo representativo)3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5

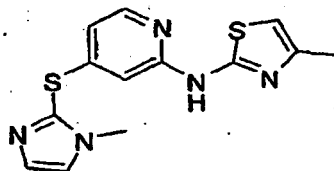
Etapa A: Preparación de 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,90 g, 9,46 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (378 mg, 9,46 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,50 g, 9,46 mmol) proporcionando 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, rendimiento del 84%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,20 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,10-4,05 (ma, 4H), 1,50-2,05 (ma, 4H), 1,40 (sa, 9H).

Etapa B: Preparación de 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (18,2 ml, 7,27 mmol), 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,50 g, 8,00 mmol), fosfato de potasio (1,70 g, 8,00 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,166 g; 0,182 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,116 g, 0,200 mmol) en tolueno (20 ml) y agua (5 ml) proporcionando 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo ((1,70 g, rendimiento del 53,3%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,01 (sa, 1H), 8,15 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 2,94-3,77 (m, 3H), 2,33 (d, 3H), 2,01 (ma, 1H), 1,79 (ma, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (sa, 9H); espectro de masas (APCI) m/z = 391 (100) (M+H).

Ejemplo 14N-(4-(3-(Terc-butildimetilsililoxi)feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

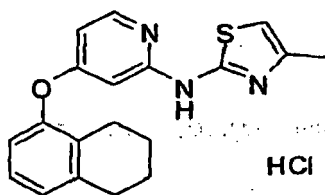
Etapa A: Preparación de 4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)feniltio)-2-cloropiridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 3-(terc-butildimetilsililoxi)benzenotiol (1,52 g, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)feniltio)-2-cloropiridina (1,43 g, rendimiento del 64%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,11 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,87 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (9,20 ml, 3,68 mmol), 4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)feniltio)-2-cloropiridina (1,42 g, 4,05 mmol), fosfato de potasio (0,859 g, 4,05 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0842 g, 0,0920 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0585 g, 0,101 mmol) en tolueno (10 ml) y agua (3 ml) produciendo N-(4-(3-(terc-butildimetilsililoxi)feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,500 g, rendimiento del 28,5%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,08 (d, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,12 (dt, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,47 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 2,23 (d, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,18 (s, 6H).

Ejemplo 15 (ejemplo representativo)Diclorhidrato de 4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

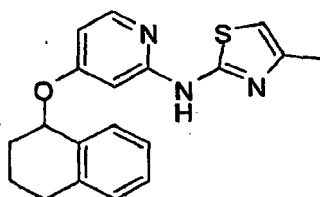
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 1-metil-1H-imidazol-2-tiol (720 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)piridina (1,05 g, rendimiento del 74%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,17 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 3,70 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de 4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (11,21 ml, 4,484 mmol), 2-cloro-4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)piridina (1,012 g, 4,484 mmol), fosfato de potasio (0,9518 g, 4,484 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,09332 g, 0,1019 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,06486 g, 0,1121 mmol) proporcionando diclorhidrato de 4-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,676 g, rendimiento del 44,07%) tras la formación de su sal. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 304,1$ ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo 16Clorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol (935 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina (1,60 g, rendimiento del 98%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,19 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,71-6,75 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,71-1,81 (m, 4H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (16,77 ml, 6,708 mmol), 2-cloro-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina (1,584 g, 6,099 mmol), fosfato de potasio (1,424 g, 6,708 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1396 g, 0,1525 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,09528 g, 0,1647 mmol) proporcionando clorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina (1,035 g, rendimiento del 45,39%) tras la formación de su sal. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 8,23 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,70 (m, 4H); espectro de masas (APCI) $m/z = 338,2$ ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

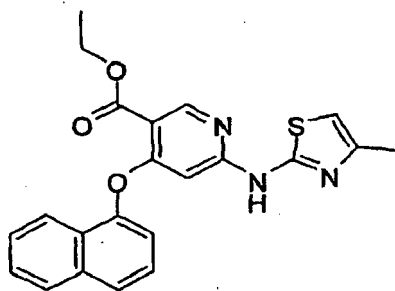
Ejemplo 17 (ejemplo representativo)N-(4-Metiltiazol-2-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (935 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina (1,62 g, rendimiento del 99%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,21 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,46 (t, 1H), 2,89 (ddd, 1H), 2,80 (ddd, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 1H).

Etapa B: Preparación de N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (11,59 ml, 4,637 mmol), 2-cloro-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridina (1,095 g, 4,216 mmol), fosfato de potasio (0,9844 g, 4,637 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,09651 g, 0,1054 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,06586 g, 0,1138 mmol) proporcionando N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-iloxi)piridin-2-amina (0,972 g, rendimiento del 68,33%). $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 10,96 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (t, 2H), 6,68 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 5,56 (t, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,03 (m, 2H), 1,81 (m, 2H); espectro de masas (APCI) $m/z = 338,0$ (M+H).

Ejemplo 18

6-(4-Metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo

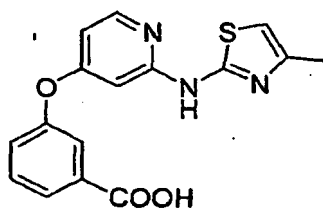


Etapa A: Preparación de 6-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, naftalen-1-ol (2,62 g, 18,2 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (727 mg, 18,2 mmol) y 4,6-dicloronicotinato de etilo (4,00 g, 18,2 mmol) se produjo 6-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo (3,72 g, rendimiento del 62%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,86 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,43 (q, 2H), 1,38 (t, 3H).

Etapa B: Preparación de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (25,2 ml, 10,1 mmol), 6-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo (3,63 g, 11,1 mmol), fosfato de potasio (2,35 g, 11,1 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,231 g, 0,252 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,160 g, 0,277 mmol) en tolueno (25 ml) y agua (8 ml) produciendo 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo (3,30 g, rendimiento del 80,0%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,90 (sa, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,37 (cuartete, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,33 (t, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 406$ (100) (M+H).

Ejemplo 19

3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato

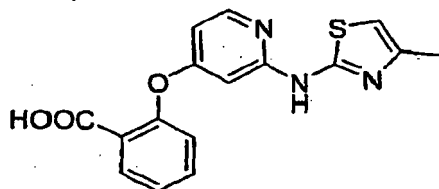


Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo (2,0 g, 5,859 mmol) y se añadió metanol (100 ml). A esta disolución se le añadió NaOH 1 M (30 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C con agitación durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró. Al residuo se le añadió HCl al 1% y 0,5 ml de HCl 6 N. Se filtró la disolución y se recogió el residuo dando ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (1,499 g, rendimiento del 77,38%) como un sólido de color tostado. $^1\text{H-}$

RMN (CDCl₃) δ 8,24 (d, 1H), 7,94 (dt, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,33 (ddd, 1H), 6,86 (sa, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 2,45 (d, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 328 (100) (M+H).

Ejemplo 20 (ejemplo representativo)

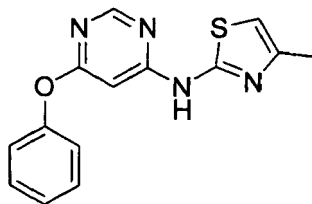
2-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato



Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo (1,50 g, 4,394 mmol) y se añadió metanol (100 ml). A esta disolución se le añadió NaOH 1 M (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C con agitación durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró. Al residuo se le añadió HCl al 1% seguido por 0,5 ml de HCl 6 N hasta pH ~ 1,0. Se filtró la disolución y se recogió el residuo dando 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato (1,246 g, rendimiento del 85,7 %) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,07 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,57 (dt, 1H), 7,36 (dt, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,96 (sa, 1H), 6,20 (m, 2H), 2,32 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 328 (100) (M+H).

Ejemplo 21 (que no es según la invención)

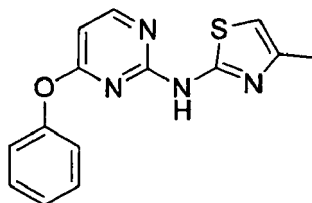
4-Metil-N-(6-fenoxipirimidin-4-il)tiazol-2-amina



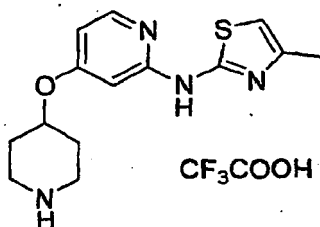
Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, 4-cloro-6-fenoxipirimidina (0,697 g, 3,37 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (7,66 ml, 3,07 mmol), fosfato de potasio (0,716 g, 3,37 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,0702 g, 0,0766 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0488 g, 0,0843 mmol) en tolueno (3 ml) y agua (3 ml) para producir 4-metil-N-(6-fenoxipirimidin-4-il)tiazol-2-amina (0,161 g, rendimiento del 18,5%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,28 (dt, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,20 (m, 2H), 2,27 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 385 (100) (M+H).

Ejemplo 22 (que no es según la invención)

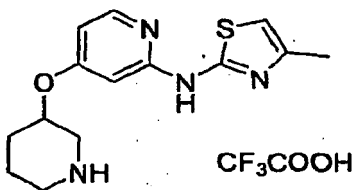
4-Metil-N-(4-fenoxipirimidin-2-il)tiazol-2-amina



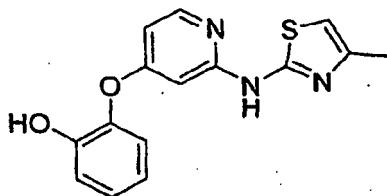
Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (7,66 ml, 3,07 mmol), 2-cloro-4-fenoxipirimidina (0,697 g, 3,37 mmol), fosfato de potasio (0,716 g, 3,37 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,0702 g, 0,0766 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0488 g, 0,0843 mmol) en tolueno (8 ml) y agua (3 ml) produciendo 4-metil-N-(4-fenoxipirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,09 g, rendimiento del 9,40%) como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,36 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,27 (sa, 1H), 2,30 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 385 (100) (M+H).

Ejemplo 23 (ejemplo representativo)Trifluoroacetato de 4-metil-N-(4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina

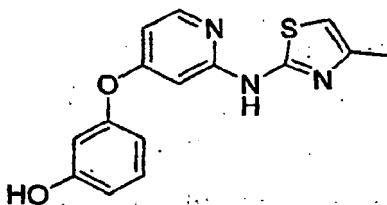
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 3,84 mmol) en diclorometano (10 ml) y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,888 ml, 11,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró proporcionando sal de TFA de 4-metil-N-(4-(piperidin-4-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina (1,6 g, 100%) como un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (DMSO) δ 8,53 (sa, 2H), 8,15 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,25 (ma, 2H), 3,11 (ma, 2H), 2,23 (d, 3H), 2,10 (ma, 2H), 1,84 (ma, 2H); espectro de masas (APCI) m/z = 291 (100) (M+H).

Ejemplo 24 (ejemplo representativo)Trifluoroacetato de 4-metil-N-(4-(piperidin-3-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina

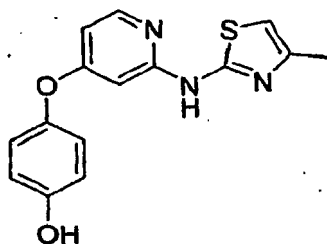
Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,65 g, 4,23 mmol) en diclorometano (10 ml), y se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,977 ml, 12,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo la disolución con EtOAc y diclorometano. Se filtraron las fases orgánicas combinadas y se concentraron proporcionando 4-metil-N-(4-(piperidin-3-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido de color amarillo claro. (0,70 g, rendimiento del 53,6%). Espectro de masas (APCI) m/z = 291 (100) (M+H).

Ejemplo 252-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol

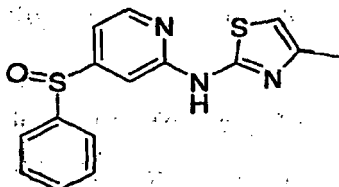
Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 4-(2-metoxifenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (6,38 ml, 0,638 mmol) y diclorometano (6 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C , y se añadieron tribromoborano (0,181 ml, 1,91 mmol) y 1 ml de 2-metil-2-butenol. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se añadieron agua y disolución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice rellena previamente, eluyendo con EtOAc al 20-35% en hexanos dando 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol (0,130 g, rendimiento del 67,4%) como un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (DMSO) δ 10,90 (sa, 1H), 9,70 (sa, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H), 6,87 (dt, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,43 (m, 2H), 2,19 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 300 (100) (M+H).

Ejemplo 263-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 4-(3-metoxifenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,2 g, 0,638 mmol) y diclorometano (6 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C, y se añadieron tribromoborano (0,181 ml, 1,91 mmol) y 1 ml de 2-metil-2-butenol. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se añadieron agua y disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice rellena previamente eluyendo con acetato de etilo al 20-35% en hexanos dando 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol (0,124 g, rendimiento del 64,3%) como un sólido de color naranja claro: ¹H-RMN (DMSO) δ 10,98 (sa, 1H), 9,78 (sa, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,69 (ddd, 1H), 6,56 (m, 2H), 6,51 (m, 3H), 2,20 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 300 (100) (M+H).

Ejemplo 274-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 4-(4-metoxifenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,20 g, 0,638 mmol) y diclorometano (6 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C, y se añadieron tribromoborano (0,181 ml, 1,91 mmol) y 1 ml de 2-metil-2-butenol. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se añadieron agua y disolución saturada de NaHCO₃, y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice rellena previamente eluyendo con EtOAc al 20-35% en hexanos dando 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol (0,07 g, rendimiento del 36,3%) como un sólido de color naranja claro: ¹H-RMN (DMSO) δ 10,91 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,83 (m, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,46 (m, 2H), 2,19 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 300 (100) (M+H).

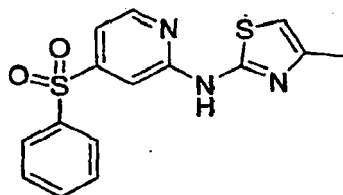
Ejemplo 284-Metil-N-(4-(fenilsulfonil)piridin-2-il)tiazol-2-amina

Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(feniltio)piridin-2-amina (0,050 g, 0,17 mmol) y diclorometano (5 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C, luego se añadió MCPBA (0,029 g, 0,17 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 15 mg adicionales de MCPBA y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con bisulfito de sodio y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO₃. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo utilizando CCF preparativa con

EtOAc al 35% en hexanos como el sistema de disolventes produciendo 4-metil-N-(4-(fenilsulfinil)piridin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,34 (d, 1H), 7,48-7,73 (m, 5H), 7,25 (s, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 2,36 (d, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 316$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

5 Ejemplo 29

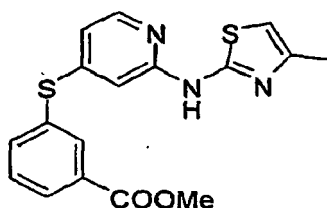
4-Metil-N-(4-(fenilsulfinil)piridin-2-il)tiazol-2-amina



Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(feniltio)piridin-2-amina (0,050 g, 0,17 mmol) y diclorometano (5 ml). Se enfrió la disolución hasta 0°C , luego se añadió MCPBA (0,086 g, 0,50 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 86 mg adicionales de MCPA y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se extinguió la mezcla de reacción con bisulfito de sodio y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaHCO_3 . Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo utilizando CCF preparativa con EtOAc al 35% en hexanos produciendo 4-metil-N-(4-(fenilsulfinil)piridin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,48 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,51-7,72 (m, H), 7,37 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,35 (d, 1H); espectro de masas (APCI) $m/z = 332$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 30 (ejemplo representativo)

3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoato de metilo

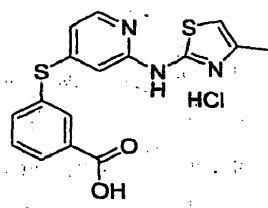


EtapA: Preparación de 3-(2-(4-cloropiridin-4-iltio)benzoato de metilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2-cloro-4-nitropiridina (4,00 g, 25,2 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1,01 g, 25,2 mmol) y 3-mercaptobenzoato de metilo (4,24 g, 25,2 mmol) proporcionando (2-cloropiridin-4-iltio)benzoato (6,08 g, rendimiento del 86,1%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,23 (t, 1H), 8,16 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,57 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 3,95 (s, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 280,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

EtapA: Preparación de 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoato de metilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (59,5 ml, 23,8 mmol), 3-(2-cloropiridin-4-iltio)benzoato de metilo (6,05 g, 21,6 mmol), fosfato de potasio (5,05 g, 23,8 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,495 g, 0,541 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,338 g, 0,584 mmol) proporcionando 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoato de metilo (5,68 g, rendimiento del 73,5%). $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 11,06 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,87 (m, 1H), 7,70 (t, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,19 (s, 3H); espectro de masas (APCI) $m/z = 358,1$ ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 31 (ejemplo representativo)

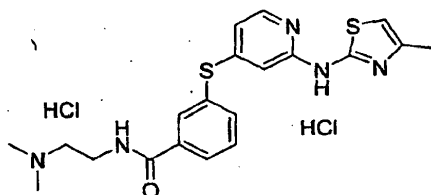
Clorhidrato del ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoico



Se disolvió 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoato de metilo (5,62 g, 15,72 mmol) en MeOH (100 ml) y NaOH 1 M (25 ml) y se calentó a 60°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el MeOH. Se añadió HCl 1 N para llevarlo a pH ~2. Se filtró la mezcla de reacción y se secó proporcionando clorhidrato del ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoico (5,379 g, rendimiento del 90,06%). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 8,18 (d, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 2,26 (s, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 344,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 32

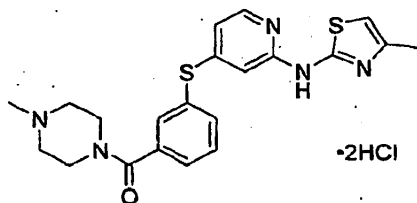
Diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzamida



Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoico (0,100 g, 0,2912 mmol) y THF (30 ml) y se enfrió hasta -5°C. Se añadieron trietilamina (0,08840 g, 0,8736 mmol) y carbonocloridato de etilo (0,02784 ml, 0,2912 mmol) sucesivamente. Se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 30 minutos. Se añadió N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,07701 g, 0,8736 mmol) y se agitó a -5°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se realizó un tratamiento final, se secó la fase orgánica y se concentró, y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice dando la base libre. Se disolvió la base libre en DCM, y se añadió HCl 2 M. Se concentró la disolución proporcionando diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzamida (0,060 g, rendimiento del 42,36%). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 11,34 (sa, 1H), 9,97 (sa, 1H), 8,94 (t, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,82 (d, 6H), 2,21 (s, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 414,0 (M+H-2HCl).

Ejemplo 33

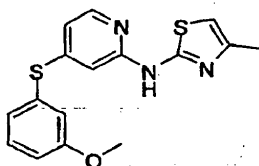
Diclorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il)(3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)fenil)metanona



Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoico (0,100 g, 0,2912 mmol), trietilamina (0,08840 g, 0,8736 mmol) carbonocloridato de etilo (0,02784 ml, 0,2912 mmol) y 1-metilpiperazina (0,08750 g, 0,8736 mmol) proporcionando diclorhidrato de (4-metilpiperazin-1-il)(3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)fenil)metanona (0,0253 g, rendimiento del 17,43%) tras purificación de fase inversa y formación de su sal. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 8,14 (m, 3H), 8,06 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,23 (m, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 343,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 34

4-(3-Metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



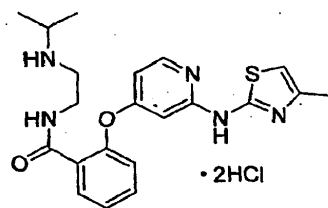
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(3-metoxifeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 3-metoxibencenotiol (884 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(3-metoxifeniltio)piridina (1,51 g,

95% rendimiento del) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,12 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-(3-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (10,8 ml, 4,32 mmol), 2-cloro-4-(3-metoxifeniltio)piridina (0,989 g, 3,93 mmol), fosfato de potasio (0,917 g, 4,32 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,0899 g, 0,0982 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0625 g, 0,108 mmol) proporcionando 4-(3-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,798 g, rendimiento del 61,7%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 11,08 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,20 (s, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 330,2 (M+H).

Ejemplo 35

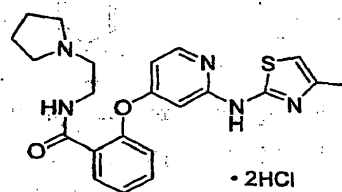
Diclorhidrato de N-(2-(isopropilamino)etil)-2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida



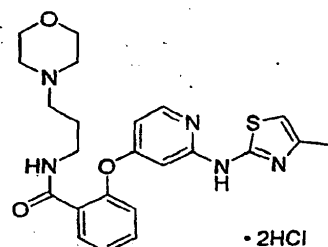
Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,100 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), cloroformiato de etilo (0,03213 ml, 0,3360 mmol), N-isopropil-etilendiamina (0,1143 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de N-(2-(isopropilamino)etil)-2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida (0,122 g, rendimiento del 81,62%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 8,63 (sa, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,62 (dt, 1H), 7,42 (dt, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,25 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 1,17 (d, 6H); espectro de masas (ESI) m/z = 412 (100) (M+H).

Ejemplo 36

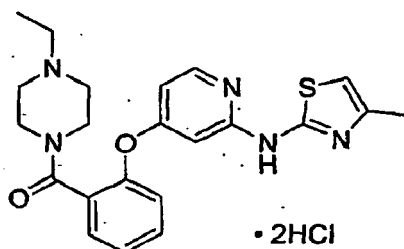
Diclorhidrato de 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida



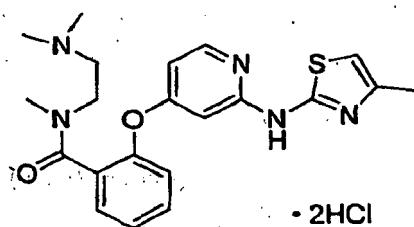
Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,100 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03213 ml, 0,3360 mmol), 1-pirrolinetanamina (0,1161 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida (0,125 g, rendimiento del 81,60%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 8,616 (t, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,41 (dt, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,17 (cuartete, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,23 (d, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,82 (m, 2H); espectro de masas (ESI) m/z = 424 (100) (M+H).

Ejemplo 37Diclorhidrato de 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida

Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03213 ml, 0,3360 mmol), 4-(3-aminopropil)morfolina (0,1339 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida (0,132 g; rendimiento del 81,26%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 8,44 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,59 (dt, 1H), 7,40 (dt, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,20 (cuartete; 2H), 2,96 (m, 4H), 2,49 (m, 2H, bajo DMSO) 2,22 (d, 3H), 1,77 (m, 2H); espectro de masas (ESI) m/z = 454 (100) (M+H).

Ejemplo 38Diclorhidrato de (4-etilpiperazin-1-il)-(2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenil)metanona

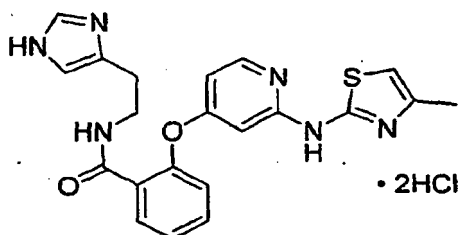
Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03213 ml, 0,3360 mmol), 1-etilpiperazina (0,1164 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de (4-etilpiperazin-1-il)-(2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenil)metanona (0,05 g, rendimiento del 32,64%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 8,18 (d, 1H), 7,6859 (dt, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,59 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 3,35-3,63 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,50 (m, 4H, bajo DMSO), 2,22 (d, 3H), 1,22 (t, 2H); espectro de masas (ESI) m/z = 424 (100) (M+H).

Ejemplo 39Diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida

Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03213 ml, 0,3360 mmol), N,N,N-trimetil-etilendiamina (0,1191 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de N-(2-(dimetil-amino)etil)-N-metil-2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida (0,067 g, rendimiento del 44,82%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,20 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,41 (s, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 412 (100) (M+H).

Ejemplo 40

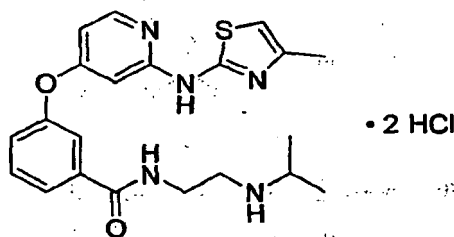
Diclorhidrato de N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida



Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03213 ml, 0,3360 mmol) e histamina (0,1019 g, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de N-(2-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida (0,084 g, rendimiento del 55,17%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,02 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,55 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); espectro de masas (ESI) $m/z = 421$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 41

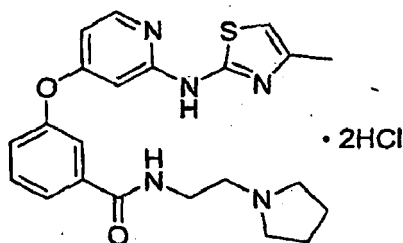
Diclorhidrato de N-(2-(isopropilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida



Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03359 ml, 0,3513 mmol), N1-isopropiletano-1,2-diamina (0,114 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de N-(2-(isopropilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida (0,063 g, rendimiento del 39,59%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,51 (sa, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,46 (d, 6H); espectro de masas (ESI) $m/z=412$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

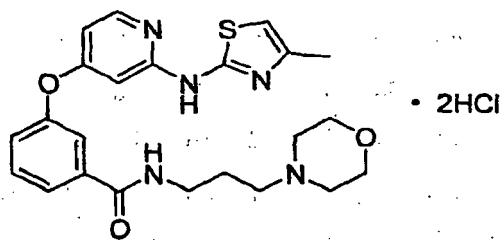
Ejemplo 42

Diclorhidrato de 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida

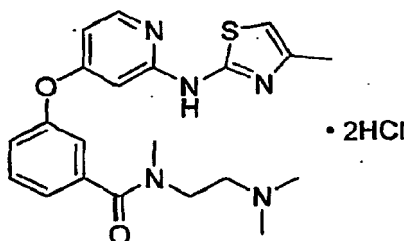


Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03359 ml, 0,3513 mmol), 2-(pirrolidin-1-il) etanamina (0,1161 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida (0,088 g, rendimiento del 57,45%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,88 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,40 (d, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,09 (m, 2H); espectro de masas (ESI) $m/z = 424$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

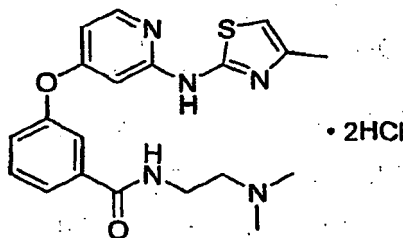
Ejemplo 43

Diclorhidrato de 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida

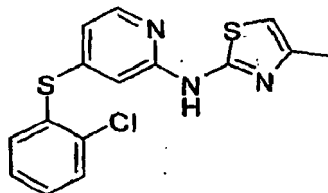
Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03359 ml, 0,3513 mmol) y 3-morfolinopropan-1-amina (0,1339 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida (0,098 g, rendimiento del 60,33%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,26 (m, 2H); espectro de masas (ESI) m/z = 454 (100) (M+H).

Ejemplo 44Diclorhidrato de N-(2-dimetilamino)etil)-N-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida

Utilizando el procedimiento del ejemplo 32, se hicieron reaccionar ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol), carbonocloridato de etilo (0,03359 ml, 0,3513 mmol) y N1,N1,N2-trimetiletano-1,2-diamina (0,1191 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) proporcionando diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida (0,052 g, rendimiento del 35,14%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,34 (sa, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,69 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,91 (s, 6H), 2,38 (s, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 412 (100) (M+H).

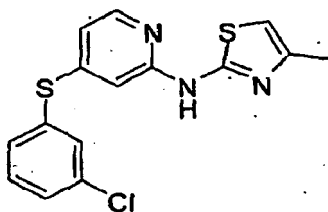
Ejemplo 45Diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida

Se combinaron ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol) y THF (2 ml) según el procedimiento del ejemplo 32. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, se añadió carbonocloridato de etilo (0,03359 ml, 0,3513 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos. Se añadió N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,1006 ml, 0,9164 mmol) en THF (2 ml) produciendo diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida (0,07 g, rendimiento del 48,23%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,97 (sa, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,52 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,92 (sa, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,38 (s, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 398 (100) (M+H).

Ejemplo 464-(2-Clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

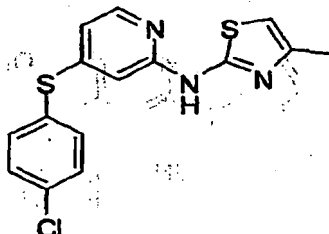
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2-clorofeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2-clorobencenotiol (912 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) produciendo 2-cloro-4-(2-clorofeniltio)piridina (1,53 g, rendimiento del 95%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,15 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (7,88 ml, 5,52 mmol), 2-cloro-4-(2-clorofeniltio)piridina (1,55 g, 6,07 mmol), fosfato de potasio (1,29 g, 6,07 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,126 g, 0,138 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0878 g, 0,152 mmol) en tolueno (8 ml) produciendo 4-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (1,54 g, rendimiento del 82,8%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,11 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,38 (dt, 1H), 7,29 (dt, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,48 (d, 1H), 2,23 (s, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 334 (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 474-(3-Clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

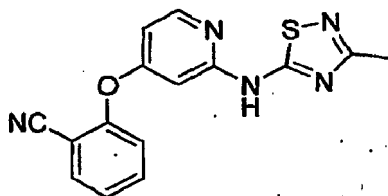
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(3-clorofeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 3-clorobencenotiol (912 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) produciendo 2-cloro-4-(3-clorofeniltio)piridina (1,48 g, rendimiento del 92%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,16 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39-7,49 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (7,007 ml, 4,905 mmol), 2-cloro-4-(3-clorofeniltio)piridina (1,382 g, 5,396 mmol), fosfato de potasio (1,145 g, 5,396 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,1123 g, 0,1226 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,07805 g, 0,1349 mmol) en tolueno (7 ml) y agua (2 ml) produciendo 4-(3-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (1,256 g, rendimiento del 75,93%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,11 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 2,19 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 334 (100) ($\text{M}+\text{H}$).

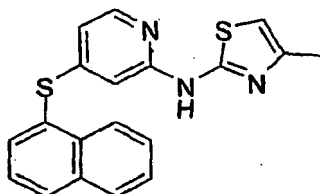
Ejemplo 484-(4-Clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(4-clorofeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 4-clorobenzenotiol (912 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) produciendo 2-cloro-4-(4-clorofeniltio)piridina (1,37 g, rendimiento del 85%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,14 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,85 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (7,01 ml, 4,91 mmol), 2-cloro-4-(4-clorofeniltio)piridina (1,38 g, 5,40 mmol), fosfato de potasio (1,15 g, 5,40 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,112 g, 0,123 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0780 g, 0,135 mmol) en tolueno (7 ml) y agua (2 ml) produciendo 4-(4-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,781 g, rendimiento del 47,2%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,09 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 6,57 (dd, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,34 (d, 1H), 2,17 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 334 (100) (M+H).

Ejemplo 492-(2-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)benzonitrilo

Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 2-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzonitrilo (0,330 g, 1,43 mmol), 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (3,26 ml, 1,30 mmol), fosfato de potasio (0,304 g, 1,43 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0298 g, 0,0326 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0207 g, 0,0358 mmol) en tolueno (5 ml) y agua (1,5 ml) produciendo 2-(2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)benzonitrilo (10 mg) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,35 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,37 (dt, 1H), 7,19 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 2,49 (s, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 310 (100) (M+H).

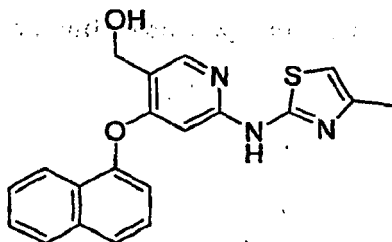
Ejemplo 504-Metil-N-(4-(naftalen-1-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(naftalen-1-iltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar naftalen-1-tiol (909 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) produciendo 2-cloro-4-(naftalen-1-iltio)piridina (1,53 g, rendimiento del 95%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 8,03-8,05 (m, 2H), 7,89-7,96 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,72 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-N-(4-(naftalen-1-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,55 g, 4,82 mmol), 2-cloro-4-(naftalen-1-iltio)piridina (1,44 g, 5,30 mmol), fosfato de potasio (1,12 g, 5,30 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,110 g, 0,120 mmol) y 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0767 g, 0,132 mmol) en tolueno (12 ml) y agua (4 ml) produciendo N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(naftalen-1-iltio)piridin-2-amina (0,2 g, rendimiento del 11%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$, (CDCl_3) δ 8,26 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 6,49 (dd, 1H), 6,28 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 2,21 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 350 (100) (M+H).

Ejemplo 51

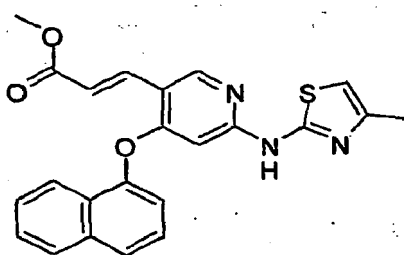
(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)metanol



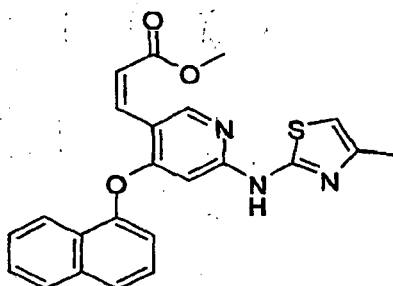
Se añadió una disolución de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo (1,50 g, 3,70 mmol) en THF (15 ml) a una disolución 1,0 M de hidruro de aluminio y litio (18,5 ml, 18,5 mmol) en éter a 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se extinguió la reacción con sulfato de sodio decahidratado, se agitó durante 30 minutos y se filtró. Se lavaron los sólidos con THF, se filtraron y se concentraron. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró. Se trituró el residuo con hexanos y se filtró produciendo (6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)metanol (1,10 g, rendimiento del 81,8%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,68 (sa, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,53-7,64 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,20 (t, 1H), 4,71 (d, 2H), 2,13 (s, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 364 (100) (M+H).

Ejemplo 52

(E)-3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)acrilato de metilo y (Z)-3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)acrilato de metilo



y



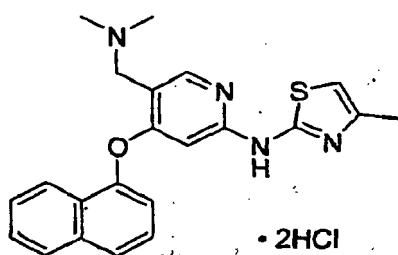
Etapa A: Preparación de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinaldehído: A una disolución de peryodano de Dess-Martin (1,30 g, 3,05 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió a una disolución de (6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)metanol (0,925 g, 2,55 mmol). Se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, se diluyó con éter y se hidrolizó con NaOH 1 N (40 ml). Se extrajo la mezcla con éter, se

lavó con salmuera, se secó y se concentró proporcionando 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinaldehído (0,860 g, rendimiento del 93,5%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6) δ 11,28 (sa, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,55-7,68 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,26 (sa, 1H), 2,13 (s, 3H).

Etapas B: Preparación de (E)-3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)acrilato de metilo y (Z)-3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)acrilato de metilo: se añadió carbometoximetilen-trifenilfosforano (0,517 g, 1,55 mmol) a una disolución de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinaldehído (0,430 g, 1,19 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y luego se concentró, y se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage), eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1 proporcionando (Z)-3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)acrilato de metilo (0,072 g, rendimiento del 14%) y (E)-3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)acrilato de metilo (0,216 g, rendimiento del 43%).

Ejemplo 53

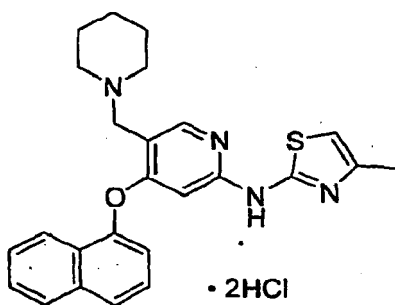
Diclorhidrato de (N-(5-((dimetilamino)metil)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se añadió dimetilamina (0,374 ml, 0,747 mmol) a una disolución de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinaldehído (0,090 g, 0,249 mmol) en THF (3 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,264 g, 1,25 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos adicionales. Se extinguió la mezcla con bicarbonato de sodio saturado, se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se disolvió el residuo en THF (2 ml), se añadió HCl 1 M en éter, se diluyó la disolución en hexanos (5 ml), se trituró durante 15 minutos, se filtró, se secó produciendo 5-((dimetilamino)metil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-amina (0,071 g, rendimiento del 73,0%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6) δ 10,88 (sa, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,52-7,67 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 54

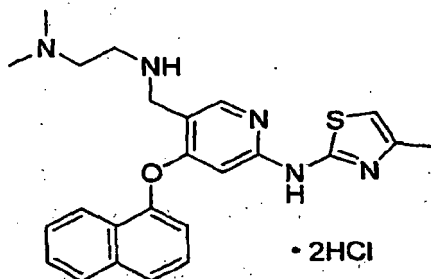
Diclorhidrato de 4-metil-N-(4-(naftalen-1-iloxi)-5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazol-2-amina



Utilizando el procedimiento del ejemplo 53, se hicieron reaccionar piperidina (0,0254 g, 0,299 mmol), 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinaldehído (0,090 g, 0,249 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,264 g, 1,25 mmol) produciendo diclorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(naftalen-1-iloxi)-5-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-amina (0,091 g, rendimiento del 72,6%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO d_6) δ 10,75 (sa, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,52-7,68 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,20-1,92 (m, 6H).

Ejemplo 55

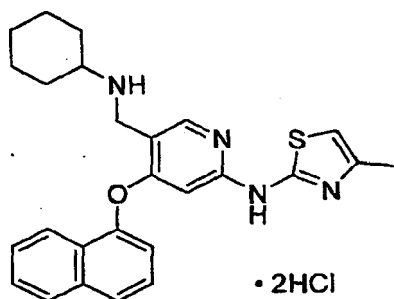
Diclorhidrato de N1,N1-dimetil-N2-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)metil)etano-1,2-diamina



Utilizando del procedimiento del ejemplo 53, se hicieron reaccionar N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,0263 g, 0,299 mmol), 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinaldehído (0,090 g, 0,249 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,264 g, 1,25 mmol) produciendo diclorhidrato de N1,N1-dimetil-N2-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-3-il)metil)etano-1,2-diamina (0,079 g, rendimiento del 63%) como un polvo de color blanco. ¹H-RMN (DMSO d6) δ 10,83 (sa, 1H), 8,45-(s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,50-7,67 (m, 4H), 6,52 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,39 (m, 2H), 3,30-3,55 (m, 4H), 2,73 (s, 6H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 56

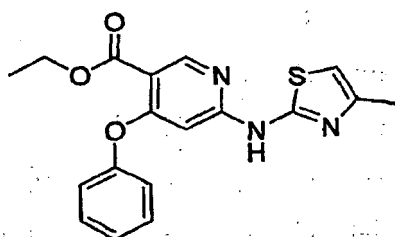
Diclorhidrato de N-(5-((ciclohexilamino)metil)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Utilizando el procedimiento del ejemplo 53, se hicieron reaccionar ciclohexilamina (0,0296 g, 0,299 mmol), 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinaldehído (0,090 g, 0,249 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,264 g, 1,25 mmol) proporcionando diclorhidrato de N-(5-((ciclohexilamino)metil)-4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,048 g, rendimiento del 37%) como un polvo de color blanco. ¹H-RMN (DMSO d6) δ 9,48 (sa, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,54-7,68 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,10-1,82 (m, 10H).

Ejemplo 57

6-(4-Metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxinicotinato de etilo

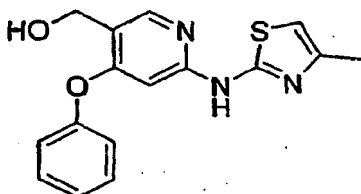


Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se combinaron 6-cloro-4-fenoxinicotinato de etilo (12,0 g, 43,4 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (4,49 g, 39,4 mmol), fosfato de potasio (9,20 g, 43,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,902 g, 0,985 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,627 g, 1,08 mmol) en tolueno (100 ml) y agua (25 ml) produciendo 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxinicotinato de etilo (9,6 g, rendimiento del 67,8%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 1H),

7,07 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,35 (q, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,35 (t, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 356 (100) (M+H).

Ejemplo 58

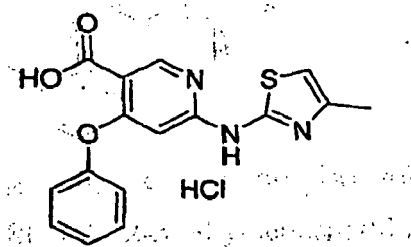
(6-(4-Metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxipiridin-3-il)metanol



A una disolución de hidruro de aluminio y litio 1 M (70 ml, 70 mmol) en éter a 0°C se le añadió una disolución de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxipiridinato de etilo (14 mmol) en THF (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 horas, luego se extinguió lentamente con sulfato de sodio decahidratado y se agitó durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción, se lavaron los sólidos con THF y se concentró la fase orgánica. Se añadieron agua y acetato de etilo al residuo, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó, se concentró hasta 50 ml de acetato de etilo y se filtró. Se purificó el residuo utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 30% en hexanos como eluyente produciendo el producto deseado (3,0 g, rendimiento del 66%) como un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (DMSO) δ 10,83 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,49 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,07 (t, 1H), 4,55 (d, 2H), 2,17 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 314 (100) (M+H).

Ejemplo 59 (ejemplo representativo)

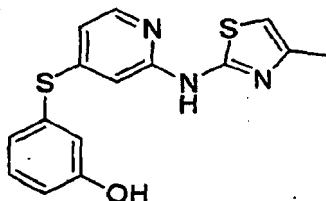
Clorhidrato del ácido 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxipiridin-3-il



Se disolvió 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxipiridinato de etilo (1,0 g, 2,81 mmol) en THF (5 ml) y se añadió una disolución de hidróxido de litio hidratado (0,236 g, 5,63 mmol) en agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadieron 2 ml de NaOH 2 N y se agitó la mezcla de reacción durante dos días a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción ajustada hasta aproximadamente pH 3, luego se filtró y se concentró. Se secó el residuo durante la noche a alto vacío produciendo el producto deseado (0,858 g, rendimiento del 83,0%) como un sólido blanquecino. ^1H -RMN (DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,59 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,18 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 328 (100) (M+H).

Ejemplo 60

3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)fenol

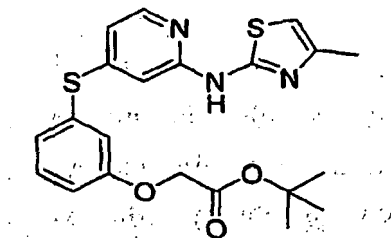


Se cargó un vial de 3 dracmas con 4-(3-(terc-butildimetilsililo)feniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,470 g, 1,09 mmol) y se añadieron THF (2 ml) y HCl 6 M (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando el producto deseado (0,309 g,

rendimiento del 89,6%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 2,20 (d, 3H); espectro de masas (ESI) $m/z = 316$ (100) (M+H).

5 Ejemplo 61

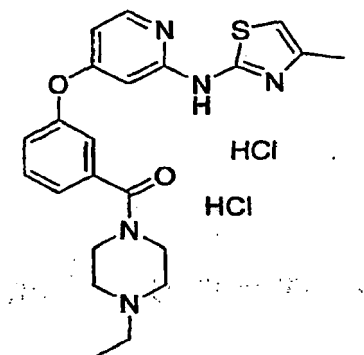
2-(3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)fenoxi)acetato de terc-butilo



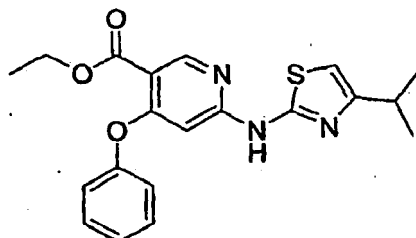
Una mezcla de carbonato de potasio (1,08 g, 7,82 mmol), 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)fenol (0,274 g, 0,869 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (0,169 g, 0,869 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo utilizando cromatografía en columna de gel de sílice rellena previamente con acetato de etilo al 15-20% produciendo el producto deseado (0,224 g, rendimiento del 58,8%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,08 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,22 (d, 3H), 1,46 (s, 9H); espectro de masas (ESI) $m/z = 430$ (100) (M+H).

20 Ejemplo 62

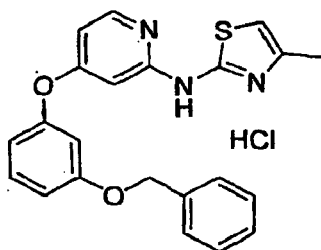
Diclorhidrato de (4-etilpiperazin-1-il)(3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenil)metanona



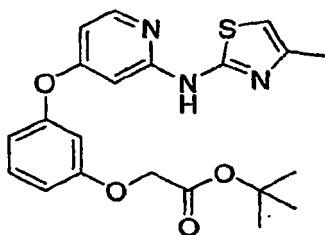
Se cargó un vial de 3 dracmas con ácido 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,3055 mmol), trietilamina (0,2129 ml, 1,527 mmol) y THF (2 ml), y se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió carbonocloridato de etilo (0,03359 ml, 0,3513 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos. Se añadió 1-etilpiperazina (0,1164 ml, 0,9164 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, y luego se añadió NaOH 2 N. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo utilizando columna de gel de sílice rellena previamente con metanol al 5% en DCM como eluyente produciendo el producto deseado (0,085 g, rendimiento del 56,05%) como un sólido blanquecino. Espectro de masas (ESI) $m/z = 424$ (100) (M+H-2HCl).

Ejemplo 636-(4-Isopropiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxinicotinato de etilo

Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 6-cloro-4-fenoxinicotinato de etilo (4,296 g, 15,47 mmol), 4-isopropiltiazol-2-amina (2 g, 14,06 mmol), fosfato de potasio (3,283 g, 15,47 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,3219 g, 0,3516 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,2238 g, 0,3867 mmol) en agua (15 ml) y tolueno (40 ml) produciendo el producto deseado (4,447 g, rendimiento del 74,22%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (DMSO) δ 11,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,59 (m, 2H), 4,24 (q, 2H), 2,81 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,15 (d, 6H); espectro de masas (APCI) m/z = 384 (100) (M+H).

Ejemplo 64 (ejemplo representativo)N-(4-(3-(benciloxi)fenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

Se agitó una mezcla de (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol (0,150 g, 0,501 mmol), carbonato de potasio (0,208 g, 1,50 mmol), 1-(bromometil)benceno (0,0857 g, 0,501 mmol) y DMF (2 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua, y se lavó el acetato de etilo con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo a través de MPLC (Biotage) eluyendo con hexano: acetato de etilo 7:3 produciendo la base libre. Se disolvió la base libre en éter (4 ml) y se añadió HCl 1 M en éter (1 ml). Se diluyó la mezcla con hexanos (5 ml) y se trituró. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con hexanos, y se secaron produciendo el producto deseado (0,075 g, rendimiento del 35,1%) como un polvo de color blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 10,5 (sa, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,33-7,47 (m, 6H), 6,98 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,58-6,60 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

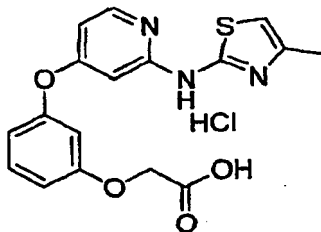
Ejemplo 652-(3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenoxi)acetato de terc-butilo

Se agitó una mezcla de carbonato de potasio (3,00 g, 21,7 mmol), 3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenol (0,750 g, 2,51 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (0,489 g, 2,51 mmol) en DMF (20 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua, y se lavó el acetato de etilo con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo a través de MLPC (Biotage) eluyendo con hexano: acetato de etilo 3:2 produciendo el producto deseado como un polvo de color blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ

11,01 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,49-6,52 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 0,90 (s, 9H).

Ejemplo 66

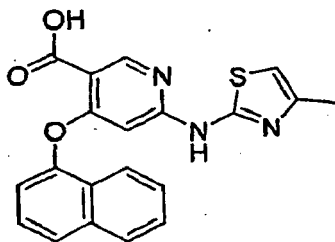
Clorhidrato del ácido 2-(3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenoxi)acético



Se disolvió 2-(3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenoxi)acetato de terc-butilo (0,530 g, 1,28 mmol) en diclorometano (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una hora, luego se concentró. Se disolvió la sal de TFA en éter (15 ml). Se añadió HCl 1 M en éter (6 ml), y se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con hexanos y se secaron produciendo el producto deseado como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 11,85, (sa, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 6,67-6,70 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Ejemplo 67

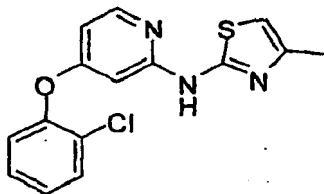
Ácido 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotínico



Se disolvió 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(naftalen-1-iloxi)nicotinato de etilo (1,00 g, 2,47 mmol) en THF (5 ml). Se añadió una disolución de hidróxido de litio hidratado (0,207 g, 4,93 mmol) en agua (1 ml), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, se añadió HCl 2 M para ajustar el pH hasta 3. Se filtró la mezcla de reacción obteniéndose el producto deseado (0,61 g, rendimiento del 65,5%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 10,85 (sa, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,35 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 68

N-(4-(2-Clorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



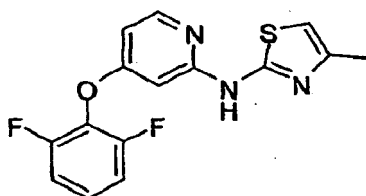
Etapas A: Preparación de 2-cloro-4-(2-clorofenoxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2-clorofenol (811 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2-clorofenoxi)piridina (0,98 g, rendimiento del 95%) como un aceite. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,25 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,74-6,77 (m, 2H).

Etapas B: Preparación de N-(4-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,238 g, 2,08 mmol), 2-cloro-4-(2-clorofenoxi)piridina (0,500

g, 2,08 mmol), fosfato de potasio (0,486 g, 2,29 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,095 g, 0,104 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,060 g, 0,104 mmol) proporcionando N-(4-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,293 g, rendimiento del 44%). ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 11,00 (sa, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 6,47-6,53 (m, 3H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 69

N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

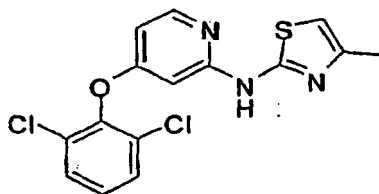


Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2,6-difluorofenol (821 mg, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina (1,44 g, rendimiento del 94%) como un aceite. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,27 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,284 g, 2,48 mmol), 2-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina (0,600 g, 2,48 mmol), fosfato de potasio (0,580 g, 2,73 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,114 g, 0,124 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,072 g, 0,124 mmol) proporcionando N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,312 g, rendimiento del 39%). ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,36-7,50 (m, 3H), 6,60-6,63 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

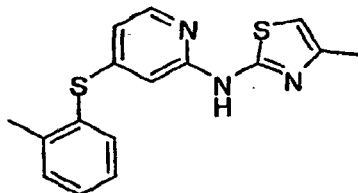
Ejemplo 70

N-(4-(2,6-Diclorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



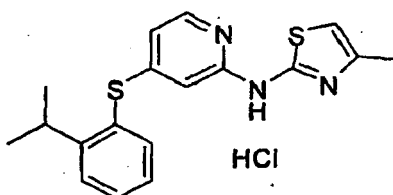
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2,6-diclorofenoxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2,6-diclorofenol (2,06 g, 12,6 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (505 mg, 12,6 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (2,00 g, 12,6 mmol) a 80°C durante la noche proporcionando 2-cloro-4-(2,6-diclorofenoxi)piridina (2,23 g, rendimiento del 64%) como un aceite. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,27 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,71-6,75 (m, 2H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(2,6-diclorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,291 g, 2,55 mmol), 2-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina (0,700 g, 2,55 mmol), fosfato de potasio (0,595 g, 2,80 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,117 g, 0,127 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,074 g, 0,127 mmol) proporcionando N-(4-(2,6-diclorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,450 g, rendimiento del 50%). ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 6,50-6,54 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 714-Metil-N-(4-(o-toliltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina

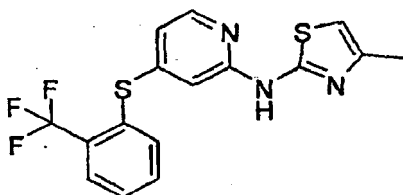
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-o(o-toliltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, 2-metilbencenotiol (0,783 g, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 12,6 mmol) para proporcionar 2-cloro-4-(o-toliltio)piridina (1,32 g, rendimiento del 89%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,09 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,29 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75-6,78 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-N-(4-(o-toliltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,291 g, 2,55 mmol), 2-cloro-4-(o-toliltio)piridina (0,600 g, 2,55 mmol), fosfato de potasio (0,595 g, 2,80 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,117 g, 0,127 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,074 g, 0,127 mmol) proporcionando 4-metil-N-(4-(o-toliltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,401 g, rendimiento del 50%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,48 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 72Clorhidrato de N-(4-(2-isopropilfeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2-isopropilfeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, 2-isopropilbencenotiol (0,749 g, 4,92 mmol); hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (197 mg, 4,92 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (0,780 g, 12,6 mmol) para proporcionar 2-cloro-4-(o-toliltio)piridina (1,18 g, rendimiento del 91%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,08 (d, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,28 (t, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 3,42 (heptete, 1H), 1,19 (d, 6H).

Etapa B: Preparación de sal de clorhidrato de N-(4-(2-isopropilfeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,260 g, 2,27 mmol), 2-cloro-4-(2-isopropilfeniltio)piridina (0,600 g, 2,27 mmol), fosfato de potasio (0,531 g, 2,50 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,104 g, 0,114 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,066 g, 0,114 mmol) proporcionando sal de clorhidrato de N-(4-(2-isopropilfeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,301 g, rendimiento del 35%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 11,1 (sa, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,57-7,61 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71-6,73 (m, 2H), 3,37 (heptete, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,17 (d, 6H).

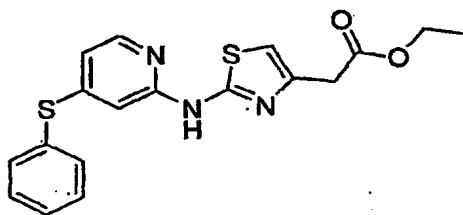
Ejemplo 73Preparación de 4-metil-N-(4-(2-(trifluorometil)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2-(trifluorometil)feniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2-(trifluorometil)benzenotiol (1,12 g, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 12,6 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2-(trifluorometil)feniltio)piridina (1,70 g, rendimiento del 93%) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,13 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,61-7,72 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,80 (m, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-N-(4-(2-(trifluorometil)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,236 g, 2,07 mmol), 2-cloro-4-(2-(trifluorometil)feniltio)piridina (0,600 g, 2,07 mmol), fosfato de potasio (0,484 g, 2,28 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,095 g, 0,104 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,060 g, 0,104 mmol) proporcionando 4-metil-N-(4-(2-(trifluorometil)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,568 g, rendimiento del 75%). $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 1,06 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 74

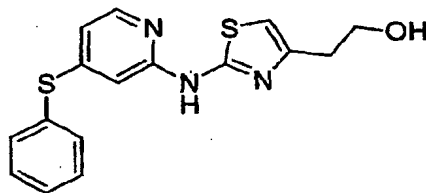
2-(2-(4-(Feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de etilo



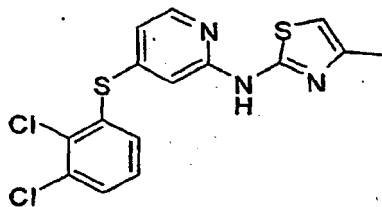
Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo (1,334 g, 7,16 mmol), 2-cloro-4-(feniltio)piridina (1,588 g, 7,16 mmol), fosfato de potasio (1,672 g, 7,88 mmol); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,328 g, 0,358 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,207 g, 0,358 mmol) proporcionando 4-metil-N-(4-(2-(trifluorometil)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina (1,71 g, rendimiento del 64%). $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 11,23 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,07 (cuartete, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,18 (t, 3H).

Ejemplo 75

2-(2-(4-(Feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etanol

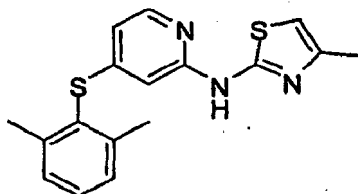


Se añadió 2-(2-(4-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de etilo (1,20 g, 3,23 mmol) en THF a una disolución de hidruro de aluminio y litio 1,0 M (9,69 ml, 9,69 mmol) en éter y THF (50 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos, y se enfrió mientras se extinguía cuidadosamente con un exceso de sulfato de sodio decahidratado. Se añadió una pequeña cantidad de sulfato de magnesio anhidro y se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, y se lavó la torta con THF varias veces. Se concentraron los filtrados combinados y se recristalizó el residuo en acetato de etilo:hexanos 3:1 (50 ml). Se filtraron los cristales, se lavaron con hexanos y se secaron produciendo 2-(2-(4-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etanol (0,501 g, rendimiento del 47,1%) como agujas/cristales de color rosado claro. $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 11,11 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,53-7,61 (t, 6H), 6,73 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (m, 1H), 4,58 (t, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,69 (t, 2H).

Ejemplo 76N-(4-(2,3-Diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

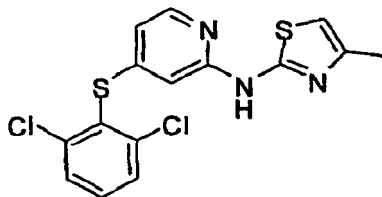
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2,3-diclorofeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2,3-diclorobencenotiol (1,69 g, 9,46 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (378 mg, 9,46 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,50 g, 9,46 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2,3-diclorofeniltio)piridina (1,55 g, rendimiento del 56%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,19 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(2,3-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,196 g, 1,72 mmol), 2-cloro-4-(2,3-diclorofeniltio)piridina (0,500 g, 1,72 mmol), fosfato de potasio (0,402 g, 1,89 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,079 g, 0,086 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,050 g, 0,086 mmol) proporcionando N-(4-(2,3-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,480 g, rendimiento del 76%). $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 11,10 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 77N-(4-(2,6-Dimetilfeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2,6-dimetilfeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2,6-dimetilbencenotiol (0,872 g, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2,6-dimetilfeniltio)piridina (1,35 g, rendimiento del 86%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,07 (d, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 2,40 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(2,6-dimetilfeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,274 g, 2,40 mmol), 2-cloro-4-(2,6-dimetilfeniltio)piridina (0,600 g, 2,40 mmol), fosfato de potasio (0,561 g, 2,64 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,110 g, 0,120 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,070 g, 0,120 mmol) proporcionando N-(4-(2,6-dimetilfeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,375 g, rendimiento del 48%). $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 11,01 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,31-7,40 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 2,40 (s, 6H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 78N-(4-(2,6-Dicloro-feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

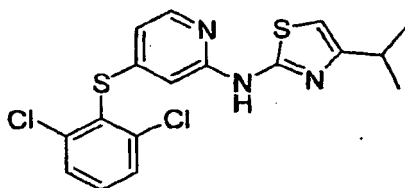
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2,6-diclorofeniltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2,6-diclorobencenotiol (1,69 g, 9,46 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (378 mg,

9,46 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,50 g, 9,46 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2,6-diclorofeniltio)piridina (1,37 g, rendimiento del 50%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,15 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,196 g, 1,72 mmol), 2-cloro-4-(2,6-diclorofeniltio)piridina (0,500 g, 1,72 mmol), fosfato de potasio (0,402 g, 1,89 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,079 g, 0,086 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,050 g, 0,086 mmol) proporcionando N-(4-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,413 g, rendimiento del 65%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,03 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 79

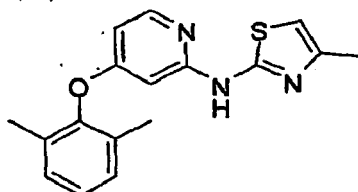
N-(4-(2,6-Diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-isopropiltiazol-2-amina



Utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-isopropiltiazol-2-amina (0,245 g, 1,72 mmol), 2-cloro-4-(2,6-diclorofeniltio)piridina (0,500 g, 1,72 mmol), fosfato de potasio (0,402 g, 1,89 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,079 g, 0,086 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,050 g, 0,086 mmol) proporcionando N-(4-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-isopropiltiazol-2-amina (0,260 g, rendimiento del 38%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,07 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,64 (t, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 2,82 (heptete, 1H), 1,18 (d, 6H).

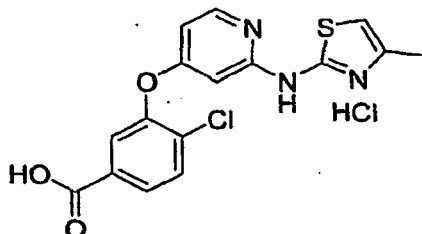
Ejemplo 80

N-(4-(2,6-Dimetilfenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



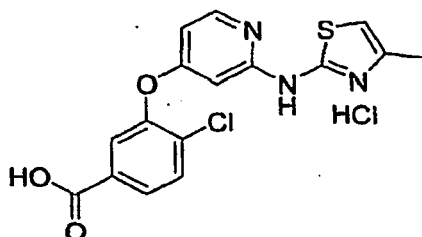
Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(2,6-dimetilfenoxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2,6-dimetilfenol (0,771 g, 6,31 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (252 mg, 6,31 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,00 g, 6,31 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(2,6-dimetilfenoxi)piridina (1,42 g, rendimiento del 96%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,20 (d, 1H), 7,12 (s, 4H), 6,65-6,68 (m, 2H), 2,11 (s, 6H).

Etapa B: Preparación de N-(4-(2,6-dimetilfenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,244 g, 2,14 mmol), 2-cloro-4-(2,6-dimetilfenoxi)piridina (0,500 g, 2,14 mmol), fosfato de potasio (0,500 g, 2,35 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,098 g, 0,107 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,062 g, 0,107 mmol) proporcionando N-(4-(2,6-dimetilfenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,290 g, rendimiento del 44%). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 10,93 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 6H).

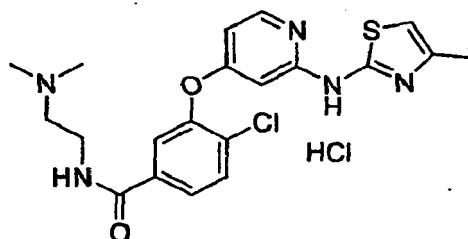
Ejemplo 814-Cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo

Etapa A: Preparación de 4-cloro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 4-cloro-3-hidroxibenzoato de etilo (0,759 g, 3,78 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (151 mg, 3,78 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (0,600 g, 3,78 mmol) proporcionando 4-cloro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (0,904 g, rendimiento del 76%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,27 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,39 (cuartete, 2H), 1,41 (t, 2H).

Etapa B: Preparación de 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,329 g, 2,88 mmol), 4-cloro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (0,900 g, 2,88 mmol), fosfato de potasio (0,673 g, 3,17 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,132 g, 0,144 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,083 g, 0,144 mmol) proporcionando 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (0,631 g, rendimiento del 56%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 6,51-6,57 (m, 3H), 4,32 (cuartete, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,31 (t, 2H).

Ejemplo 82Clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico

Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (0,600 g, 1,54 mmol) y se añadieron etanol (30 ml) y NaOH 1 M (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción y se calentó a 60°C durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se añadieron agua y HCl 6 N (1 ml). Se filtraron los sólidos resultantes y se secaron dando clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,565 g, rendimiento del 89,4%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 8,25 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 2,23 (d, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 362 (100) (M+H).

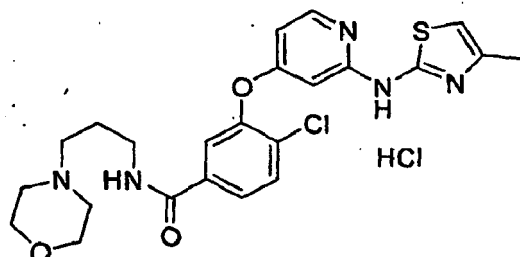
Ejemplo 83Clorhidrato de 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida

Se cargó un vial de 3 dracmas con clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,100 g, 0,2511 mmol), trietilamina (0,1016 g, 1,004 mmol) y DMF (3 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C

y se añadió carbonocloridato de etilo (0,02641 ml, 0,2762 mmol). La mezcla de reacción estuvo a 0°C durante 3 horas. Se añadió N,N-dimetiletilendiamina (0,04427 g, 0,5022 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, y luego se añadió NaOH 2 N. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo utilizando columna de gel de sílice rellena previamente con acetato de etilo al 50% en hexanos seguido por metanol al 15% (con amoníaco) en acetato de etilo. Se añadió HCl 2 M en éter y se secaron los sólidos resultantes a alto vacío produciendo clorhidrato de 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida (0,017 g, rendimiento del 13,01%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO) δ 11,21 (sa, 1H), 9,82 (sa, 1H), 8,95 (t, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,57 (m, 3H), 3,61 (q, 2H), 3,24 (q, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,21 (d, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 432 (100) (M+H-HCl).

Ejemplo 84

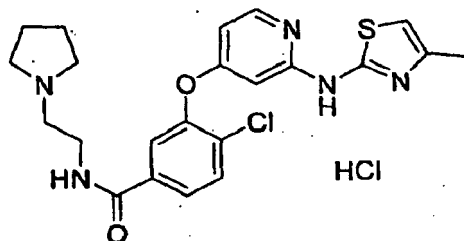
Clorhidrato de 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida



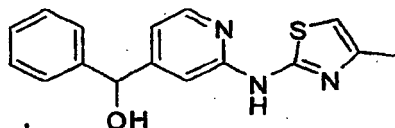
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 83, se hicieron reaccionar clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,100 g; 0,2511 mmol), trietilamina (0,1016 g, 1,004 mmol), DMF (3 ml), carbonocloridato de etilo (0,02641 ml, 0,2762 mmol) y 4-(3-aminopropil)morfolina (0,07242 g, 0,5022 mmol) produciendo clorhidrato de 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida (0,030 g, rendimiento del 20,50%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO) δ 11,20 (sa, 1H), 10,37 (sa, 1H), 8,83 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,32 (q, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,21 (d, 3H), 1,93 (m, 2H); espectro de masas (ESI) m/z = 488 (100) (M+H-HCl).

Ejemplo 85

4-Cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 83, se hicieron reaccionar clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (0,1 g, 0,2511 mmol), trietilamina (0,1016 g, 1,004 mmol), DMF (3 ml), carbonocloridato de etilo añadido (0,02641 ml, 0,2762 mmol), N-(2-aminoetil)pirrolidina (0,05734 g, 0,5022 mmol) produciendo clorhidrato de 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida (0,021 g, rendimiento del 15,22%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (DMSO) δ 11,26 (sa, 1H), 10,18 (sa, 1H), 8,98 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,58 (m, 3H), 3,61 (m, 4H), 3,31 (q, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,21 (d, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,86 (m, 2H); espectro de masas (ESI) m/z = 458 (100) (M+H-HCl).

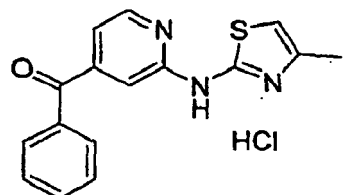
Ejemplo 86(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)fenil)metanol

Etapa A: Preparación de 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)isonicotinato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar ácido 2-cloroisonicotínico, éster metílico (4,734 g, 27,59 mmol), 2-amino-4-metiltiazol (3,0 g, 26,28 mmol), fosfato de potasio (2,393 g, 28,90 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,6016 g, 0,6569 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,4181 g, 0,7226 mmol) en tolueno (20 ml) y agua (0,5 ml) produciendo 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)isonicotinato de metilo (4,682 g, rendimiento del 71,48%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 10,25 (sa, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,39 (d, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 250 (100) (M+H).

Etapa B: Preparación de (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metanol: se cargó un matraz con 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)isonicotinato de metilo (0,5 g, 2,01 mmol) y se añadió éter (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se añadió hidruro de diisobutilaluminio (8,01 ml, 8,01 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 8 horas y luego se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extinguió la mezcla de reacción con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo como eluyente produciendo (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metanol (0,347 g, rendimiento del 76,6%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (CD_3OD) δ 8,20 (d, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,27 (d, 3H); espectro de masas (APCI) m/z = 222 (55) (M+H).

Etapa C: Preparación de 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)isonicotinaldehído: se añadió una disolución de (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metanol (0,210 g, 0,949 mmol) en THF (5 ml) a una disolución de peryodinano de Dess-Martin (0,604 g, 1,42 mmol) en THF (5 ml) a 0°C . Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, luego se diluyó con éter y NaOH 1 N (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, luego se extrajo con éter, se lavó con agua, salmuera, se secó y concentró proporcionando 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)isonicotinaldehído (0,197 g, rendimiento del 94,7%) como un polvo/una cera de color amarillo. Se utilizó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa D: Preparación de (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)(fenil)metanol: se añadió bromuro de fenilmagnesio 3,0 M (0,9982 ml, 2,995 mmol) en éter a THF (2 ml) a 0°C , y luego se añadió 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)isonicotinaldehído (0,197 g, 0,8985 mmol) en THF (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, luego se repartió entre cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo a través de MLPC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 2:3 produciendo (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)(fenil)metanol (0,107 g, rendimiento del 40,05%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 11,10 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H); 7,11 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,09 (d, 1H), 5,64 (d, 1H), 2,22 (s, 3H).

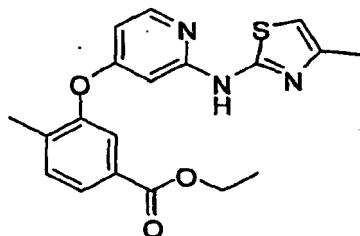
Ejemplo 87Clorhidrato de (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)(fenil)metanona

Se añadió una disolución de (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)(fenil)metanol (0,100 g, 0,336 mmol) en THF (5 ml) a una disolución de peryodinado de Dess-Martin (0,214 g, 0,504 mmol) en THF (5 ml) a 0°C . Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con éter y NaOH 1 N (40 ml) y se agitó durante 4 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con éter, se lavó con agua, salmuera, se secó, se concentró y se filtró a través de sílice con hexano:acetato de etilo 1:1. Se concentró el filtrado, se disolvió en éter (4 ml) y se añadió HCl 1 M en éter (2 ml). Se filtraron los sólidos, se lavaron con hexanos y se secaron produciendo clorhidrato de (2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)(fenil)metanona (0,071 g, rendimiento del

63,6%). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,75 (sa, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,27 (s, 3H).

Ejemplo 88 (ejemplo representativo)

4-Metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo

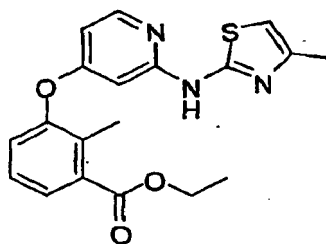


Etapa A: Preparación de 4-metil-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 4-metil-3-hidroxibenzoato de etilo (1,70 g, 9,46 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (378 mg, 9,48 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (1,50 g, 9,46 mmol) proporcionando 4-metil-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (2,59 g, rendimiento del 94%) como un aceite transparente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,24 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,73 (d, 2H); 4,37 (cuartete, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,39 (t, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,50 g, 4,38 mmol), 4-metil-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (1,41 g, 4,38 mmol), fosfato de potasio (1,02 g, 4,82 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,100 g, 0,109 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,070 g, 0,109 mmol) proporcionando 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (1,20 g, rendimiento del 70%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,03 (sa, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,36 (q, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (d, 3H), 1,37 (t, 3H); espectro de masas (ESI) $m/z = 370$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

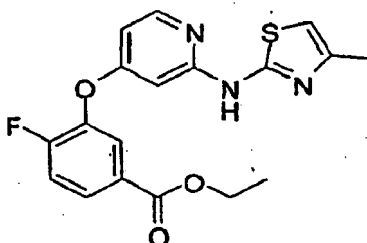
Ejemplo 89

2-Metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo



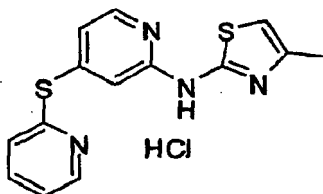
Etapa A: Preparación de 2-metil-3-(2-3-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 2-metil-3-hidroxibenzoato de etilo (2,27 g, 12,6 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (505 mg, 12,6 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (2,00 g, 12,6 mmol) proporcionando 2-metil-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (3,31 g, rendimiento del 90%) como un aceite transparente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,22 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,70-6,72 (m, 2H), 4,39 (cuartete, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,41 (t, 3H).

Etapa B: Preparación de 2-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,50 g, 4,38 mmol), 2-metil-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (1,55 g, 4,82 mmol), fosfato de potasio (1,02 g, 4,82 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,100 g, 0,109 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,070 g, 0,109 mmol) proporcionando 2-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (1,40 g, rendimiento del 86%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,61 (sa, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,30 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,39 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,19 (d, 3H), 1,41 (t, 3H); espectro de masas (ESI) $m/z = 370$ (100) ($\text{M}+\text{H}$).

Ejemplo 904-Fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo

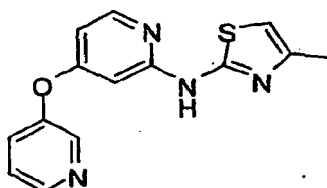
Etapa A: Preparación de 4-fluoro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar 4-fluoro-3-hidroxibenzoato de etilo (2,90 g, 15,8 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (631 mg, 15,8 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (2,50 g, 15,8 mmol) proporcionando 4-fluoro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (4,15 g, rendimiento del 89%) como un aceite transparente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,27 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 6,78-6,83 (m, 2H), 4,39 (q, 2H), 1,40 (t, 3H).

Etapa B: Preparación de 4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,600 g, 5,26 mmol), 4-fluoro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (1,55 g, 5,26 mmol), fosfato de potasio (1,23 g, 5,78 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,120 g, 0,131 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,084 g, 0,131 mmol) proporcionando 4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (1,60 g, rendimiento del 77%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 10,16 (sa, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,38 (q, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,38 (t, 3H); espectro de masas (ESI) m/z = 374 (100) (M+H).

Ejemplo 91 (ejemplo representativo)Clorhidrato de 4-metil-N-(4-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(piridin-2-iltio)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar piridin-2-tiol (0,526 g, 4,73 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (189 mg, 4,73 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (0,750 g, 4,73 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(piridin-2-iltio)piridina (0,93 g, rendimiento del 88%) como un aceite transparente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,61 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,19 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 4-metil-N-(4-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,477 g, 4,18 mmol), 2-cloro-4-(piridin-2-iltio)piridina (0,930 g, 4,18 mmol), fosfato de potasio (0,975 g, 4,59 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,191 g, 0,209 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,121 g, 0,209 mmol) proporcionando clorhidrato de 4-metil-N-(4-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,310 g, rendimiento del 44%). $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 11,55 (sa, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 2,31 (s, 3H).

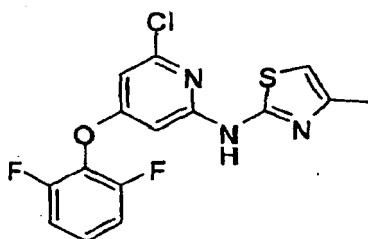
Ejemplo 924-Metil-N-(4-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina

Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(piridin-3-iloxi)piridina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se hicieron reaccionar piridin-3-ol (0,450 g, 4,73 mmol), hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (189 mg, 4,73 mmol) y 2-cloro-4-nitropiridina (0,750 g, 4,73 mmol) proporcionando 2-cloro-4-(piridin-3-iloxi)piridina (0,938 g, rendimiento del 96%) como un aceite transparente. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,57 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,82 (d, 1H).

Etapa B: Preparación de 4-metil-N-(4-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: utilizando el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se hicieron reaccionar 4-metiltiazol-2-amina (0,518 g, 4,54 mmol), 2-cloro-4-(piridin-3-iloxi)piridina (0,938 g, 4,54 mmol), fosfato de potasio (1,06 g, 4,99 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,208 g, 0,227 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,131 g, 0,227 mmol) proporcionando 4-metil-N-(4-(piridin-3-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,704 g, rendimiento del 55%). ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 6,53-6,59 (m, 3H), 2,21 (s, 3H).

Ejemplo 93

N-(6-Cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

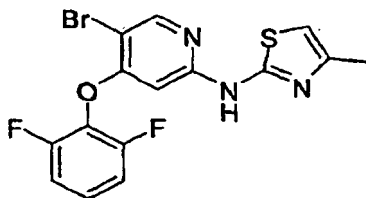


Etapa A: Preparación de 2,6-dicloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina: se añade 2,6-difluorofenol (10,0 mmol) a una mezcla de hidruro de sodio (240 mg, 10 mmol) en DMF (6 ml). Se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0°C, y se añade 2,4,6-tricloropiridina. Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora, luego a temperatura ambiente durante 4 horas. Se reparte la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua, se lava la fase orgánica con NaOH 2 N, agua, salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía eluyendo con hexano:acetato de etilo 5:1 produciendo 2,6-dicloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina.

Etapa B: Preparación de 5N-(6-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: se calienta una mezcla de 2,6-dicloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina (552 mg, 2,0 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (228 mg, 2,0 mmol), fosfato de potasio (466 mg, 2,20 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,092 g, 0,100 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,167 g, 0,100 mmol) en tolueno desgasificado (5 ml) y agua (2 ml) a 90°C durante 12 horas y luego se enfría hasta temperatura ambiente. Se reparte la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo produciendo N-(6-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina.

Ejemplo 94

N-(5-Bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Etapa A: Preparación de 4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina: se calienta una mezcla de 2-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridina (4,82 g, 20,0 mmol), Pd₂dba₃ (221 mg, 0,24 mmol), BINAP (0,24 mmol), terc-butoxido de potasio (20,0 mmol), imina de benzofenona (4,53 g, 25,0 mmol) y tolueno desgasificado (40 ml) bajo nitrógeno durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción, y se añaden HCl 1 N (200 ml) y THF (100 ml). Se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas a 40°C. Se enfría la mezcla de reacción, se reparte entre acetato de etilo y NaOH 2 N, se lava con agua, salmuera, se seca y concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna produciendo difluorofenoxi)piridin-2-amina.

Etapa B: Preparación de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina: se agita una mezcla de difluorofenoxi)piridin-2-amina (2,22 g, 10 mmol) y N-bromosuccinimida (11 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente durante

una hora, luego se somete a reflujo durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción, se concentra y se purifica el residuo mediante cromatografía en columna produciendo 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina.

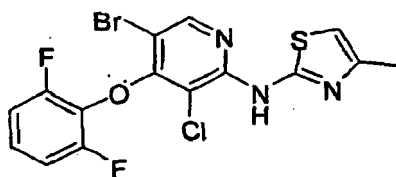
Etapa C: Preparación de N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida: se añade isotiocianato de benzoílo (1,63 g, 10,0 mmol) a una disolución de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina (3,01 g, 10 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante una hora. Se diluye la mezcla de reacción con hexanos y se filtra produciendo N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida.

Etapa D: Preparación de 1-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea. Se calienta una mezcla de N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida (4,41 g, 9,5 mmol) y NaOH 3 M (10 ml, 30 mmol) en etanol (40 ml). Se enfría la mezcla de reacción, se concentra hasta 15 ml, se diluye con agua y se filtra produciendo 1-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea.

Etapa E: Preparación de N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: se calienta a reflujo una mezcla de 1-cloropropan-2-ona (1,01 g, 11 mmol), 1-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (3,24 g, 9,0 mmol), trietilamina (1,41 g, 14 mmol) y etanol (15 ml) durante 16 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía produciendo N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina.

Ejemplo 95

N-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Etapa A: Preparación de 5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina: se agita una mezcla de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina (301 mg, 1,0 mmol) y N-clorosuccinimida (1,1 mmoles) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente durante una hora, luego se calienta a reflujo durante 24 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en columna produciendo 5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina.

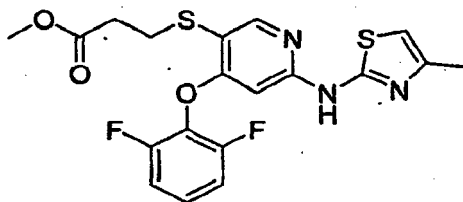
Etapa B: Preparación de N-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida: se añade isotiocianato de benzoílo (163 mg, 1,0 mmol) a una disolución de 5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina (336 mg, 1,0 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agita durante una hora. Se diluye la mezcla de reacción con hexanos y se filtra produciendo N-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida.

Etapa C: Preparación de 1-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea. Se calienta una mezcla de N-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)carbamotioil)benzamida (474 mg, 0,95 mmol) y NaOH 3 M (1 ml, 30 mmol) en etanol (4 ml). Se enfría la mezcla de reacción, se concentra hasta 2 ml, se diluye con agua, y se filtra produciendo 1-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea.

Etapa D: Preparación de N-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: se calienta a reflujo una mezcla de 1-cloropropan-2-ona (102 mg, 1,1 mmol), 1-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (355 mg, 0,90 mmol), trietilamina (141 mg, 1,4 mmol) y etanol (3 ml) durante 16 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con agua, salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía produciendo N-(5-bromo-3-cloro-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina.

Ejemplo 96

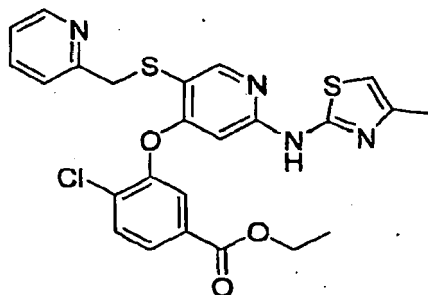
3-(4-(2,6-Difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo



Se carga un matraz de fondo redondo de 25 ml con N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (398 mg, 1,00 mmol), Pd₂dba₃ (22,1 mg, 0,024 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (27,9 mg, 0,048 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,33 ml, 1,9 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,12 ml, 1,1 mmol) y dioxano (10 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 100°C bajo nitrógeno durante 2 horas, luego se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía, eluyendo con EtOAc al 40% en hexanos, produciendo 3-(4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo.

Ejemplo 97

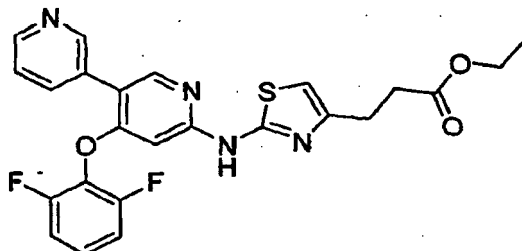
4-Cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-4-ilo)benzoato de etilo



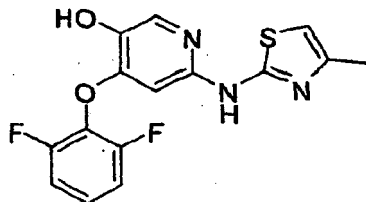
Se carga un vial de 20 ml con 4-cloro-3-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)benzoato de etilo (0,33 mmol) y THF (0,5 ml). Se añade KOtBu 1 M en THF (1,184 ml, 1,184 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 segundos. Se añade bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (85,55 mg, 0,3382 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añade cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con EtOAc. Se purifica la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna en gel de sílice produciendo 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-4-ilo)benzoato de etilo.

Ejemplo 98

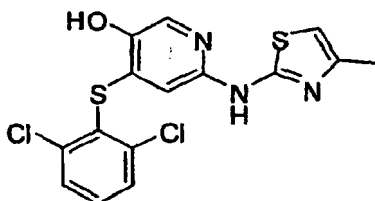
3-(2-(4-(2,6-Difluorofenoxi)-3,3'-bipiridin-6-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de etilo



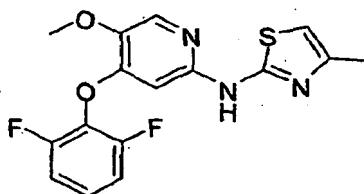
Se combinan 3-(2-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de etilo (0,1932 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (0,02850 g, 0,2319 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,02233 g, 0,01932 mmol), en DME (10 ml) y bicarbonato de sodio 2 M (2 ml) y se calientan hasta 80°C durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción y se reparte entre CH₂Cl₂ y agua. Se secan las fases orgánicas combinadas, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo mediante gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30-40% en hexano, produciendo 3-(2-(4-(2,6-difluorofenoxi)-3,3'-bipiridin-6-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de etilo.

Ejemplo 994-(2,6-Difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol

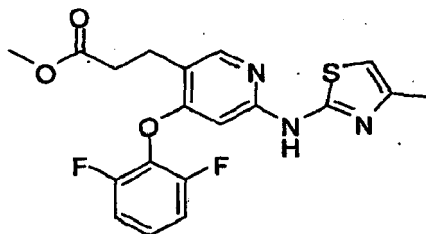
Se disuelve N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (2,66 mmol) en THF (30 ml) y se enfría hasta -78°C. Se añade lentamente MeLi (2,07 ml, 3,32 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añade -n-butil-litio (1,33 ml, 3,32 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añade borato de triisopropilo (0,613 ml, 2,66 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se calienta la mezcla de reacción hasta 0°C, y se añaden metanol (5 ml), NaOH acuoso al 10% (5,1 ml, 12,8 mmol) y H₂O₂ acuoso al 30% (1,27 ml, 13,3 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora, luego se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-20% en hexanos) produciendo 4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol.

Ejemplo 1004-(2,6-Diclorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol

Se calienta una mezcla desgasificada de N-(5-bromo-4-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (1,18 g, 2,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,35 g, 5,32 mmol), Pd(OAc)₂ (60 mg, 0,27 mmol), triciclopentilfosfina (93 mg, 0,40 mmol) y fluoruro de cesio (3,64 g, 23,9 mmol) en acetonitrilo a 90°C durante 5 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se reparte entre éter y agua. Se disuelve el producto bruto en THE. Se añade N-óxido de N-morfolina (1,40 g, 12,0 mmol) y se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 12 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se reparte entre éter y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-20% en hexanos produciendo 4-(2,6-diclorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol.

Ejemplo 101N-(4-(2,6-Difluorofenoxi)-5-metoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

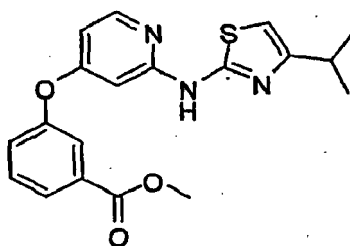
Se añade yodometano (0,0362 g, 0,255 mmol) a una mezcla de 4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (0,255 mmol) y carbonato de potasio (0,0794 g, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se reparte la mezcla de reacción entre agua y éter. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra. Se purifica el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15-20% en hexanos, proporcionando N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-metoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina.

Ejemplo 1023-(4-(2,6-Difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)propanoato de metilo

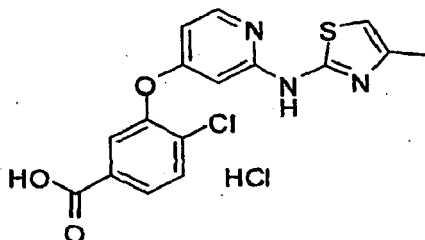
Etapa A: se disuelve N-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (1,06 g, 2,66 mmol) en THF (30 ml) y se enfría hasta -78°C. Se añade lentamente MeLi (2,07 ml, 3,32 mmol) y se agita durante 10 minutos. Se añade n-butil-litio (1,33 ml, 3,32 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añade DMF (0,413 ml, 5,32 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se calienta la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añade AcOH (2 ml). Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora; se vierte en bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con acetato de etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran a vacío. Se purifica el residuo mediante gel de sílice (EtOAc al 10-20% en hexanos) produciendo 4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído.

Etapa B: se carga un matraz de fondo redondo de 25 ml con 4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído (534 mg, 1,54 mmol) y THF (10 ml). Se añade (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (668 mg, 2,00 mmol) y se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 4 horas, se añade (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo adicional (668 mg, 2,00 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante la noche. Se filtra el precipitado, se concentra y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos 1:1) produciendo (E)-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)acrilato de metilo.

Etapa C: se carga un matraz de fondo redondo de 25 ml con (E)-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)acrilato de metilo (455 mg, 1,13 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (1050 mg, 5,64 mmol) y tolueno (10 ml). Se calienta la mezcla de reacción a reflujo durante 12 horas, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío. Se purifica el residuo mediante gel de sílice (EtOAc a del 20 al 30% en hexanos) produciendo 3-(4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)propanoato de metilo.

Ejemplo 1033-(2-(4-Isopropiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de metilo

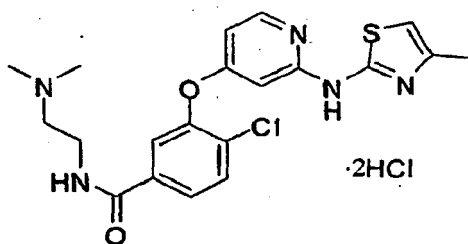
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa B, se hicieron reaccionar 4-isopropiltiazol-2-amina (10,55 ml, 4,219 mmol), 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de metilo (1,224 g, 4,641 mmol), fosfato de potasio (0,9850 g, 4,641 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), (0,09658 g, 0,1055 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,06713 g, 0,1160 mmol) en agua (3 ml) y tolueno (11 ml) dando el compuesto del título (1,297 g, rendimiento del 81,55%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,19 (d, 1H), 7,93 (dt, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 1,22 (d, 6H).

Ejemplo 104Clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino-4-piridin-4-iloxi)benzoico

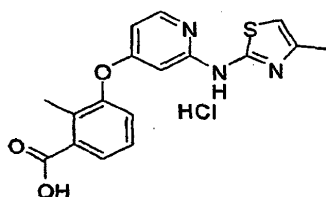
Etapa A: Preparación de 4-cloro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo: siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, etapa A, se combinaron 4-cloro-3-hidroxibenzoato de etilo (5,75 g, 28,7 mmol), hidruro de sodio (0,724 g, 28,7 mmol), DMF (30 ml) y 2-cloro-4-nitropiridina (4,54 g, 28,7 mmol) dando el producto deseado (4,75 g, rendimiento del 47,8%) como un aceite de color amarillo.

Etapa B: Preparación de 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo: siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, etapa B, se combinaron 4-cloro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (1,64 g, 5,26 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (0,60 g, 5,26 mmol), fosfato de potasio (1,23 g, 5,78 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,241 g, 0,263 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,228 g, 0,394 mmol), agua (4 ml) y tolueno (13 ml) dando el producto deseado (1,84 g, rendimiento del 89,8%) como un sólido de color amarillo.

Etapa C: Preparación de clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico: siguiendo el procedimiento del ejemplo 31, se combinaron 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (0,600 g, 1,54 mmol), etanol (30 ml), NaOH 1 M (10 ml) dando el producto deseado (0,565 g, rendimiento del 89,4%) como un sólido de color verde claro. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 8,25 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 2,23 (d, 3H).

Ejemplo 105Diclorhidrato de 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida

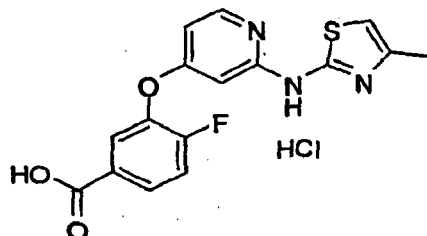
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 32, se combinaron clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (ejemplo 104, etapa C), trietilamina, DMF, carbonocloridato de etilo y N,N-dimetiletilendiamina dando el compuesto del título (0,017 g, rendimiento del 11%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 11,21 (sa, 1H), 9,82 (sa, 1H), 8,94 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,57 (m, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,21 (d, 3H).

Ejemplo 106Clorhidrato del ácido 2-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 31 a partir de 2-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)benzoato de etilo (ejemplo 89). Rendimiento: 0,630 g, 72,8%. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,24 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,53 (d, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (d, 3H).

5 Ejemplo 107

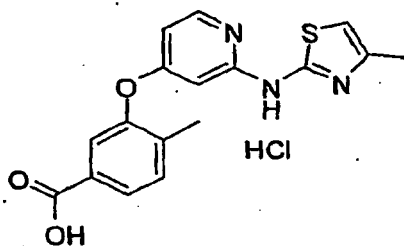
Clorhidrato del ácido 4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)benzoico



Se preparó el compuesto del título según el ejemplo 31 a partir de 4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)benzoato de etilo (ejemplo 90). Rendimiento: 0,667 g, 79,9%. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO) δ 8,24 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,22 (d, 3H).

15 Ejemplo 108

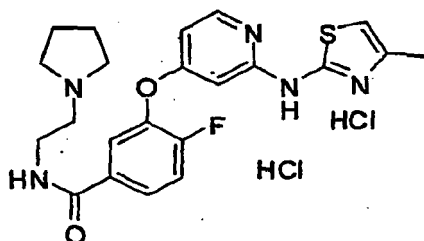
Clorhidrato del ácido 4-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)benzoico



Se preparó el compuesto del título según el ejemplo 31 a partir de 4-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)benzoato de etilo (ejemplo 88). Rendimiento: 0,483 g, 60,0%. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 8,18 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 6,47 (d, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,2 (d, 3H).

25 Ejemplo 109

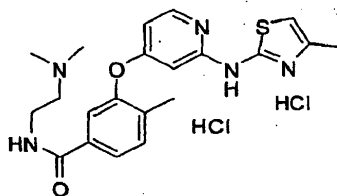
Diclorhidrato de 4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)-N-(2-pirrolidin-1-il)etil)benzamida



Se cargó un vial de 3 dracmas con hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (0,488 g, 1,05 mmol), clorhidrato del ácido 4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ilo)benzoico (ejemplo 107; 0,200 g, 0,524 mmol), N-(2-aminoetil)pirrolidina (0,179 g, 1,57 mmol) y DMF (3 ml). Se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiental. Se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida. Se añadió HCl 2 M en éter al material aislado y se secaron los sólidos recogidos a alto vacío dando el compuesto del título (0,078 g, rendimiento del 28,9%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,21 (sa, 1H), 9,75 (sa, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,58 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,32 (cuartete, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,21 (d, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo 110

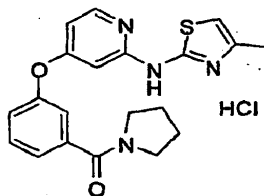
Diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-4-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzamida



Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 107 a partir de clorhidrato del ácido 4-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoico (ejemplo 108) y N,N-dimetiletilendiamina. Rendimiento: 0,065 g, 25%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,84 (sa, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,86 (sa, 1H), 7,37 (d, 1H), 6,80 (sa, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,91 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 111

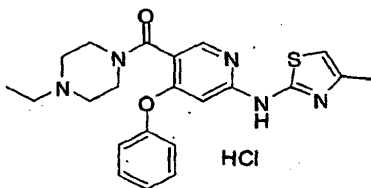
Clorhidrato de (3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



Preparado según el procedimiento del ejemplo 109. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 10,33 (sa, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,38-7,46 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,21 (d, 3H), 1,94 (q, 2H), 1,85 (q, 2H).

Ejemplo 112

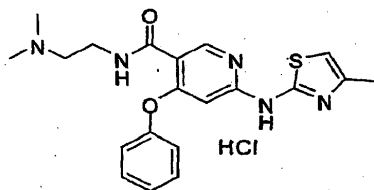
Clorhidrato de (4-etilpiperazin-1-il)(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxipiridin-3-il)metanona



Preparado según el procedimiento del ejemplo 32 a partir de 1-etilpiperazina y clorhidrato del ácido 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxinicotínico (ejemplo 59). Rendimiento: 0,055 g, 43,07%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,97 (m, 3H), 2,97 (m, 7H), 2,27 (s, 3H), 1,46 (t, 3H).

Ejemplo 113

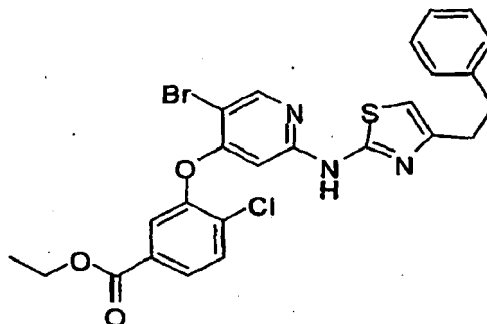
Clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxinicotinamida



Preparado según el ejemplo 32 a partir de clorhidrato del ácido 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-fenoxinicotínico (ejemplo 59). Rendimiento: 0,083 g, 68,89%. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,48 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,26 (m, 1H, en CDCl_3), 7,23 (sa, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,27 (s, 3H).

5 Ejemplo 114

3-(5-Bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo



Etapa A: Preparación de 3-(2-aminopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: se cargó un matraz con 4-cloro-3-(2-cloropiridin-4-iloxi)benzoato de etilo (16,347 g, 52,369 mmol), carbamato de terc-butilo (18,405 g, 157,11 mmol), fosfato de potasio (12,228 g, 57,606 mmol) y tolueno (150 ml). Se desgasificó el matraz con nitrógeno, y se añadieron 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (3,0302 g, 5,2369 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,3978 g, 2,6185 mmol). Se desgasificó el matraz de nuevo, y se añadió agua desgasificada (40 ml). Se calentó la reacción a 90°C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo y se concentró. Se añadió TFA (100 ml) y se agitó la mezcla durante la noche, luego se concentró, se trató con bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%-25% en hexanos y luego acetato de etilo proporcionando el producto deseado (5,75 g, rendimiento del 37,510%) como un semisólido oleoso de color amarillo.

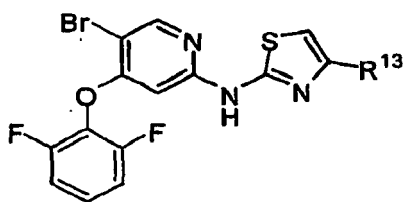
Etapa B: Preparación de 3-(2-amino-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: se cargó un matraz con 3-(2-aminopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (5,50 g, 18,8 mmol) y ácido acético (50 ml), y se añadió bromo (0,943 ml, 18,4 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiental durante 30 minutos y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20%-35% en hexanos dando el producto deseado (4,20 g, rendimiento del 58,9%) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa C: Preparación de 3-(2-(3-benzotrioureido)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: se cargó un matraz con 3-(2-amino-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (2,76 g, 7,43 mmol), isotiocianato de benzoilo (1,05 ml, 7,80 mmol) y THF (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche y luego se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando éter al 20% en hexanos dando el producto deseado (1,35 g, rendimiento del 34%) como un sólido de color amarillo claro.

Etapa D: Preparación de 3-(5-bromo-2-tioureidopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: se cargó un matraz con 3-(2-(3-benzotrioureido)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (1,37 g, 2,56 mmol), carbonato de potasio (0,496 g, 3,59 mmol) y etanol (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 6 horas y luego se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos dando el producto deseado (0,61 g, rendimiento del 54%) como un sólido de color blanco.

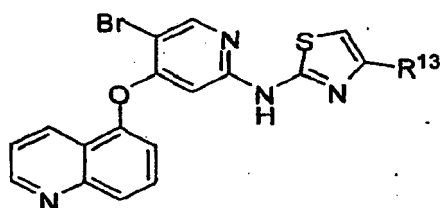
Etapa E: Preparación de 3-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: se cargó un matraz con 3-(5-bromo-2-tioureidopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (0,200 g, 0,464 mmol), 1-bromo-4-fenilbutan-2-ona (0,105 g, 0,464 mmol) y trietilamina (0,0470 g, 0,464 mmol). Se añadió etanol (5 ml) y se calentó la reacción a 70°C durante 6 horas, y luego se concentró proporcionando el producto deseado de etilo (0,250 g, rendimiento de 95) como un sólido de color blanco. CL/EM (APCI) M+2H: 560 (100%).

Los siguientes compuestos también se prepararon según el procedimiento del ejemplo 114.++



Ejemplo n.º	R ¹³	Nombre
115	ciclopropilo	4-ciclopropil-N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 0,64 (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,40-7,57 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).
116	Ph	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-feniltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 6,82 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,44-7,60 (m, 4H), 7,75 (d, 2H), 8,50 (s, 1H), 11,25 (s, 1H).
117	PhCH ₂ CH ₂ -	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,79 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 3H), 7,26 (t, 2H), 7,40-7,52 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).
118	Bu	4-butil-N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 0,87 (t, 3H), 1,27 (hextete, 2H), 1,52 (pentete, 2H), 2,47 (t, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,40-7,57 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).
119	ciclohexilo	4-ciclohexil-N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 1,23-1,35 (m, 6H), 1,63-1,76 (m, 4H), 2,43 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,41-7,56 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 11,03 (s, 1H).
120	isobutilo	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-isobutiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 0,85 (d, 6H), 1,85 (m, 1H), 2,35 (d, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).
121	4-piridilo	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-(piridin-4-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 6,80 (s, 1H), 7,42-7,55 (m, 3H), 7,67 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,70 (d, 2H), 11,30 (s, 1H).
122	2-piridilo	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 6,84 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46-7,60 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 11,29 (s, 1H).
123	3-piridilo	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-(piridin-3-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 6,77 (s, 1H), 7,42-7,58 (m, 4H), 7,66 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,49-8,52 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 11,33 (s, 1H).
124	3-tiofeno	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 6,80 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,44-7,60 (m, 6H), 8,49 (s, 1H), 11,26 (s, 1H).
125	Et	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-etiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 1,12 (t, 3H), 2,51 (q, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,41-7,55 (m, 3H), 8,45 (s, 1H), 11,05 (s, 1H).
126	t-Bu	4-terc-butil-N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 1,15 (s, 9H), 6,54 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,40-7,55 (m, 3H), 8,44 (s, 1H), 11,06 (s, 1H).
127	CF ₃	N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 6,50 (s, 1H), 7,43-7,54 (m, 3H), 7,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 11,57 (s, 1H).
128	Me	5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (2,249 g, rendimiento del 67,13%) como un sólido blanquecino. ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 10,04 (sa, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,05 (t, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 2,08 (s, 3H).
129	CH ₂ CH ₂ COOMe	3-(2-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (1,210 g, rendimiento del 61,99%) como un sólido blanquecino. ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,97 (sa, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,08 (t, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,81 (t, 2H), 2,56 (t, 2H).

Los siguientes compuestos también se prepararon según el procedimiento del ejemplo 114.

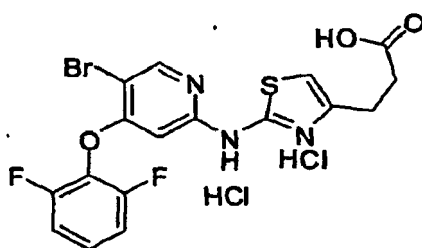


Ejemplo n.º	R ¹³	Nombre
130	2-piridilo	N-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxy)piridin-2-il)-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,26 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,82 (dt, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,69 (s, 1H).
131	Fenilo	N-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxy)piridin-2-il)-4-feniltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,08 (dt, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,67 (s, 1H).
132	Me	N-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxy)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 10,88 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 2,13 (d, 3H).
133	-CH ₂ CH ₂ Ph	N-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxy)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 10,99 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,75 (m, 2H).
134	(CH ₂) ₂ COOMe	3-(2-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 10,93 (s, 1H), 9,01 (dd, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,87 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,73 (t, 2H), 2,54 (t, 2H).
135	(CH ₂) ₂ COONa	3-(2-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de sodio: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 9,00 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,85 (t, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,61 (t, 2H), 2,05 (t, 2H).

Ejemplo 136

5

Diclorhidrato del ácido 3-(2-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico

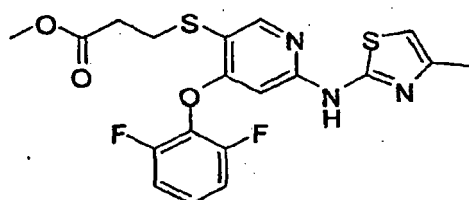


- 10 Se preparó el compuesto del título a partir de 3-(2-(5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (ejemplo 129) según el procedimiento del ejemplo 31. Rendimiento: 0,160 g, 70,4%. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 7,45 (m, 3H), 6,64 (sa, 1H), 6,61 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,73 (t, 2H).

Ejemplo 137

15

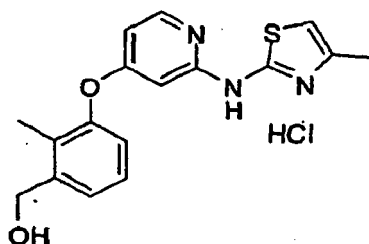
3-(4-(2,6-Difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo



Se calentaron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,05749 g, 0,06278 mmol), 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128; 1,0 g, 2,511 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,07265 g, 0,1256 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,2920 ml, 2,637 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,8748 ml, 5,022 mmol) y dioxano (50 ml) bajo argón a 80°C durante la noche y luego se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna proporcionando el producto deseado. (0,375 g, rendimiento del 33,79%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (t, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 138

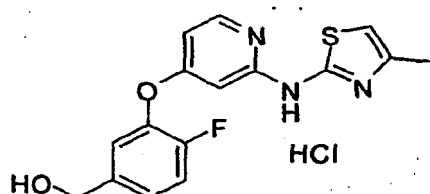
Clorhidrato de (2-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenil)metanol



A una disolución de tetrahidroaluminato de litio (2,46 ml, 2,46 mmol) en éter a 0°C se le añadió una disolución de 2-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (ejemplo 89; 0,182 g, 0,493 mmol) en THF (5 ml). Se añadió sulfato de sodio decahidratado y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos y metanol al 1% en DCM dando el compuesto del título (0,145 g, rendimiento del 74,4%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,18 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,39 (d, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 139

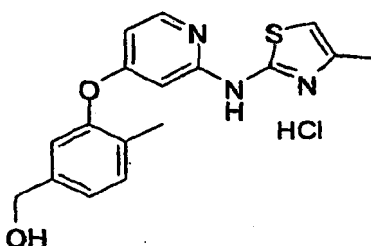
Clorhidrato de (4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenil)metanol



Se preparó el compuesto del título a partir de 4-fluoro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (ejemplo 90) según el procedimiento del ejemplo 138; (0,119 g, rendimiento del 59,8%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,21 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,66 (sa, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,37 (d, 3H).

Ejemplo 140

Clorhidrato de (4-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenil)metanol

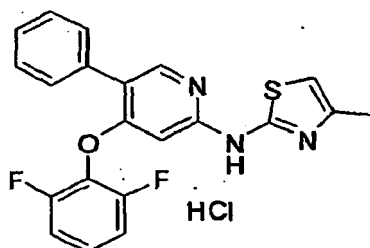


Se preparó el compuesto del título a partir de 4-metil-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)benzoato de etilo (ejemplo 88) según el procedimiento del ejemplo 138; (0,127 g, rendimiento del 63,8%) como un sólido de color

blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,17 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 141

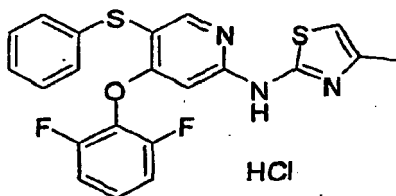
Clorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-fenilpiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se cargó un vial con ácido fenilborónico (0,0367 g, 0,301 mmol), 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128; 0,100 g, 0,251 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,0290 g, 0,0251 mmol), carbonato de sodio (0,0798 g, 0,753 mmol), DME (5 ml) y agua (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20%/hexanos. Se trató el producto aislado con HCl 2 M y se secó dando el compuesto del título (0,1 g, rendimiento del 83%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,34 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,07 (t, 2H), 6,39 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 142

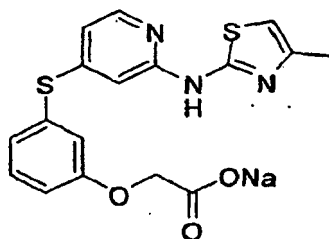
Clorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se cargó un matraz con 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128; 0,150 g, 0,377 mmol) y THF (10 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió lentamente metil-litio (0,294 ml, 0,471 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió butil-litio (0,188 ml, 0,471 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió 1,2-difenildisulfano (0,0822 g, 0,377 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiental y se añadió NH_4Cl saturado. Se extrajo la reacción con DCM, y se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante CCF preparativa eluyendo con acetato de etilo al 25%/DCM. Se trató el material aislado con HCl 2 M en éter proporcionando el compuesto del título (0,011 g, rendimiento del 6,23%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,35 (sa, 1H), 6,21 (sa, 1H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 143

2-(3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)fenoxi)acetato de sodio

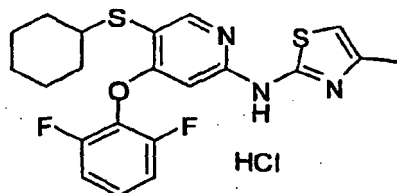


Se cargó un vial de 3 dracmas con 2-(3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)fenoxi)acetato de terc-butilo (0,200 g, 0,466 mmol) y DCM (5 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiental durante la noche, luego se concentró. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado y se recogieron los sólidos

mediante filtración dando el compuesto del título (0,120 g, rendimiento del 65,2%) como un sólido de color amarillo. ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 11,25 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,03 (dt, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,19 (d, 3H).

5 Ejemplo 144

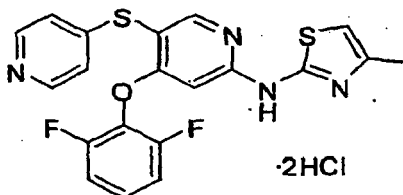
Clorhidrato de N-(5-(ciclohexiltio)-4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina.



Se preparó el compuesto del título a partir de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128) y ciclohexanotiol según el procedimiento del ejemplo 137; (0,067 g, rendimiento del 56,2%). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,42 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,09 (t, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,41 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,33 (m, 6H).

15 Ejemplo 145

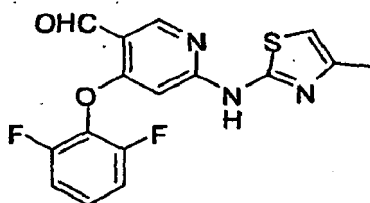
Diclorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se preparó el compuesto del título a partir de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128) y Aldritol-4 según el procedimiento del ejemplo 142; (0,097 g, rendimiento del 46,2%). ^1H -RMN (DMSO) δ 8,64 (m, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,71 (sa, 1H), 6,68 (d, 1H), 2,20 (s, 3H).

25 Ejemplo 146

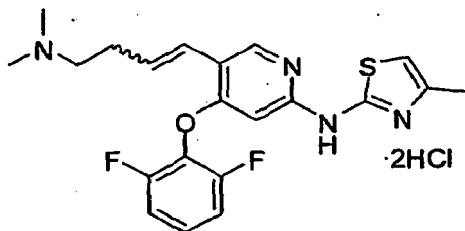
4-(2,6-Difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído



Se cargó un matraz con 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128; 1,0 g, 2,51 mmol) y THF (50 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió lentamente metil-litio (1,96 ml, 3,14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió butil-litio (1,26 ml, 3,14 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió N,N-dimetilformamida (0,551 g, 7,53 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 5 minutos. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con una mezcla de hexanos, éter, y DCM y se filtró dando el compuesto del título (0,480 g, rendimiento del 51,2%) como un sólido de color amarillo. ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 11,48 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,48 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (sa, 1H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 147

Diclorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-(4-(dimetilamino)but-1-enil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



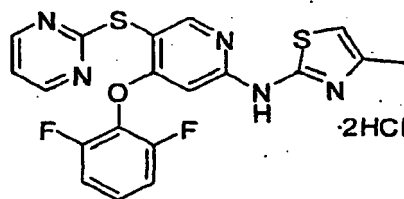
5

Se cargó un matraz con bromuro de (3-(dimetilamino)propil)trifenilfosfonio (0,555 g, 1,30 mmol) y THF (5 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió butil-litio (0,518 ml, 1,30 mmol). Se agitó la reacción a 0°C durante 20 minutos, y luego se añadió 4-(2,6-difluorofenoxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído (ejemplo 146; 0,150 g, 0,432 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se añadieron agua y NH₄Cl saturado, y se extrajo la reacción con acetato de etilo y diclorometano. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró, y se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con DCM, metanol al 2-5%/DCM. Se trató el material aislado con HCl 2 M en éter y se secó a alto vacío dando el compuesto del título (0,165 mg, rendimiento del 78%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,43 (s, 0,5H), 8,22 (s, 0,5H), 7,29 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,95 (d, 0,5 H), 6,68 (d, 0,5H), 6,38 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 3,16 (dt, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,79 (m, 2H), 2,32 (d, 3H).

15

Ejemplo 148

20 Diclorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-(pirimidin-2-iltiol)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



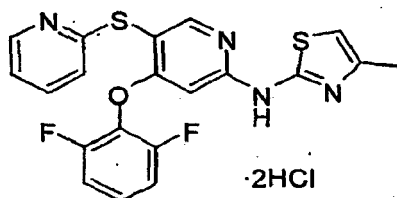
25

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 142 a partir de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128) y 2-(2-(pirimidin-2-il)disulfanil)pirimidina. Rendimiento: 0,012 g, 9,04%. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,50 (d, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,45 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,42 (s, 3H).

Ejemplo 149

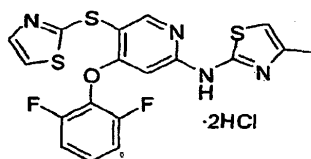
30

Diclorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-piridin-2-iltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

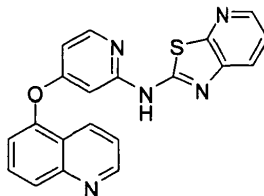


35

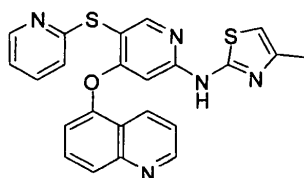
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 142 a partir de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128) y 2-(2-(piridin-2-il)disulfanil)piridina; (0,072 g, rendimiento del 34,3%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,61 (dt, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,03 (t, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,44 (d, 3H).

Ejemplo 150Diclorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)-5-(tiazol-2-iltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

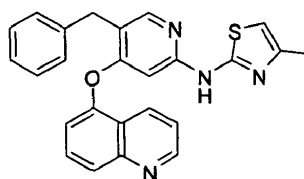
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 142 a partir de 5-bromo-4-(2,6-difluorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 128) y 2-(2-(tiazol-2-il)disulfanil)tiazol; (0,014 g, rendimiento del 13,7%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 151 (que no es según la invención)N-(4-(Quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 180 a partir de 4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-amina y 2-cloro-3-isotiocianatopiridina; (0,006 g, rendimiento del 3,83%) como un sólido de color amarillo claro. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 11,47 (s, 1H), 9,00 (dd, 1H), 8,32 (m, 3H), 8,04 (d, 1H), 7,88 (t, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H).

Ejemplo 152N-(4-Metiltiazol-2-il)-5-(piridin-2-iltio)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-amina

Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 142 a partir de N-(5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-amina (ejemplo 132) y 2-(2-(piridin-2-il)disulfanil)piridina (0,107 g, 0,484 mmol); (0,033 g, rendimiento del 30,7%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,99 (s, 1H), 8,96 (dd, 1H), 8,48 (m, 2H), 8,11 (m, 1H), 8,00 (dt, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 2,14 (d, 3H).

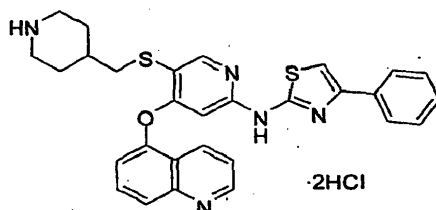
Ejemplo 153N-(5-bencil-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

Se cargó un vial con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaldio (II) (0,0199 g, 0,0242 mmol), N-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (0,100 g, 0,242 mmol), 9-bencil-9-bora-biciclo[3.3.1]nonano (1,45 ml, 0,726 mmol), carbonato de cesio (0,237 g, 0,726 mmol), DMF (5 ml) y agua (1,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante tres días. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se

secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en columna de fase inversa dando el compuesto del título (0,010 g, rendimiento del 9,25%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,85 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 1,69 (s, 3H).

Ejemplo 154

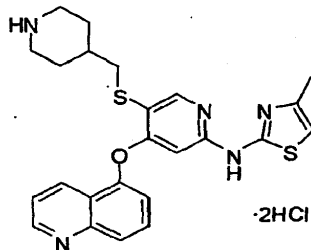
Diclorhidrato de N-(4-feniltiazol-2-il)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-amina



Se cargó un matraz con 4-((6-(4-feniltiazol-2-ilamino)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-iltio)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado según el procedimiento del ejemplo 202) (0,150 g, 0,240 mmol) y 4 ml de DCM. Se añadió TFA (4 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiental durante 2 horas y luego se concentró. Se purificó el material bruto en una columna de intercambio iónico SCX utilizando DCM, metanol y metanol con amoníaco como eluyente. Se trató el material aislado con HCl 2 M (2 ml) en éter y se secó dando el compuesto del título (0,057 g, rendimiento del 39,3%) como un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 9,06 (dd, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 155

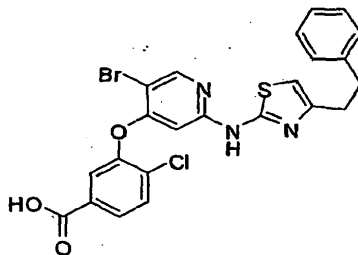
Diclorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-amina



Se preparó el compuesto del título según procedimiento del ejemplo 154 a partir de 4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-iltio)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado según el procedimiento del ejemplo 201). Rendimiento: 0,110 g, 90,6%. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 9,12 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,18 (d, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 1,41 (cuartete, 2H).

Ejemplo 156

Ácido 3-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-clorobenzoico

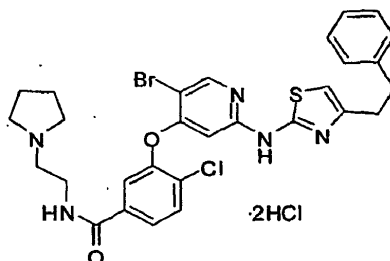


Se preparó el compuesto del título según el procedimiento del ejemplo 31 a partir de 3-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (ejemplo 114); (0,225 g, rendimiento del 83,8%). ^1H -RMN (DMSO-d_6)

δ 11,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,81 (m, 2H).

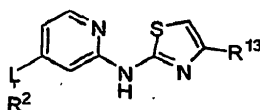
Ejemplo 157

Diclorhidrato de 3-(5-bromo-2-(4-feniltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)benzamida



Se cargó un vial con ácido 3-(5-bromo-2-(4-feniltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-clorobenzoico (0,050 g, 0,0942 mmol), 1-pirrolidinetanamina (0,013 g, 0,113 mmol), N,N-diisopropiletanamina (0,0328 ml, 0,188 mmol) y THF (3 ml). Se añadió cianofosfonato de dietilo (0,0239 g, 0,132 mmol) y se agitó la reacción durante 4 horas a temperatura ambiental. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se concentró, y se purificó el material bruto mediante CCF preparativa utilizando metanol con amoníaco al 5% en DCM. Se trató el material aislado con HCl 2 M en éter y se secaron los sólidos aislados a vacío dando el compuesto del título (0,035 g, rendimiento del 51,5%) como un sólido de color amarillo claro. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,85 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,93 (m, 6H), 2,14 (m, 4H).

Los siguientes compuestos también se prepararon según el procedimiento del ejemplo 4.



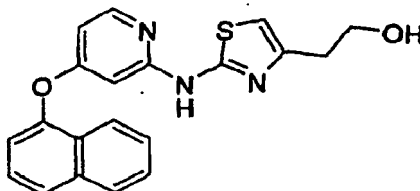
Ejemplo n.º	R ²	L	R ¹³	Nombre
158	2,4-diFPh	O	Me	N-(4-(2,4-difluorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,20 (s, 3H), 6,53-6,57 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).
159	2-Me-6-Cl-Ph	S	Me	N-(4-(2-cloro-6-metilfeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,19 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 6,48-6,51 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,49-7,59 (m, 3H), 8,07 (d, 1H), 11,02 (s, 1H).
160	2-Me-6-Cl-Ph	O	Me	N-(4-(2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,15 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 6,42-6,46 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).
161	2,4-diClPh	S	Me	N-(4-(2,4-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,20 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,65-6,67 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 11,05 (s, 1H).
162	2-F-Ph	S	Me	N-(4-(2,4-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,19 (s, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,65-7,71 (m, 2H), 8,10 (d, 1H), 11,07 (s, 1H).
163	ciclopentilo	S	Me	N-(4-(ciclopentiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,48-1,75 (m, 6H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 11,04 (s, 1H).
164	4-piridilo	S	Me	4-metil-N-(4-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,22 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,56 (d, 2H), 11,22 (s, 1H).
165	2-Cl-5-(COOEt)-Ph	S	Me	4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoato de etilo: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 1,31 (t, 3H), 2,19 (s, 3H), 4,33 (q, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,67-6,69 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,13-8,15 (m, 2H), 11,06 (s, 1H).

(continuación)

Ejemplo n.º	R ²	L	R ¹³	Nombre
166	ciclohexilo	S	Me	N-(4-(ciclohexiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 1,22-1,48 (m, 5H), 1,62 (m, 1H), 1,71-1,76 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 11,04 (s, 1H).
167	(trans)-2-Me-ciclohexilo	O	Me	4-metil-N-(4-((trans)-2-metilciclohexiloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 0,94 (d, 3H), 1,08-1,40 (m, 4H), 1,58-1,80 (m, 4H), 2,07 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,52-6,57 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 10,88 (s, 1H).
168	2-metil-3-furilo	S	Me	4-metil-N-(4-(2-metilfuran-3-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,15 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 10,99 (s, 1H).
169	2,6-diF	S	Me	N-(4-(2,6-difluorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,19 (s, 3H), 6,53 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,75 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 11,06 (s, 1H).
170	2,6-diClPh	S	COOEt	2-(4-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 1,29 (t, 3H), 4,24 (q, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 11,58 (s, 1H).
171	quinolin-5-ilo	O	Me	4-metil-N-(4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,18 (s, 3H), 6,52 (m, 2H), 6,61 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,99 (m, 1H), 10,94 (s, 1H).
172	quinolin-6-ilo	O	Me	4-metil-N-(4-(quinolin-6-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,18 (s, 3H), 6,52 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).
173	isoquinolin-7-ilo	O	Me	N-(4-(isoquinolin-7-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,13 (s, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,27 (s, 1H), 10,93 (s, 1H).
174	7-quinolinilo	O	Me	clorhidrato de 4-metil-N-(4-(quinolin-7-iloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,30 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 9,27 (d, 1H).
175	5-isoquinolinilo	O	Me	N-(4-(isoquinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,18 (s, 3H), 6,50-6,62 (m, 3H), 7,63-7,80 (m, 3H), 8,12 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 9,45 (s, 1H), 10,94 (s, 1H).

5 Ejemplo 176

2-(2-(4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etanol

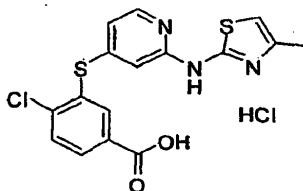


- 10 Se añadió una disolución de 2-(2-(4-(naftalen-1-iloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de etilo (preparado a partir de 2-cloro-4-(naftalen-1-iloxi)piridina (1,18 g, 4,61 mmol) y 2-(2-aminotiazol-4-il)acetato de etilo según el procedimiento del ejemplo 1, etapa B; 0,370 g, 0,913 mmol) en THF (4 ml) a una disolución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF (5 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante una hora, luego se enfrió en un
- 15 baño de hielo y se extinguió cuidadosamente con un exceso de sulfato de sodio decahidratado y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción, se lavaron los sólidos con THF varias veces y se concentró el filtrado combinado. Se purificó el material bruto mediante MPLC, eluyendo en primer lugar con hexano:acetato de etilo 1:1, seguido por acetato de etilo. Se concentró el componente que eluyó con acetato de etilo y se trituró con

hexanos:diclorometano (4:1, 15 ml), se filtró, se lavó con hexanos y secó produciendo el compuesto del título (0,125 g, rendimiento del 37,7%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 2,67 (t, 2H), 3,63 (q, 2H), 4,57 (t, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,57 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 10,97 (s, 1H).

5 Ejemplo 177

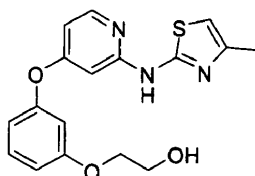
Clorhidrato del ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)benzoico



Preparado según el procedimiento del ejemplo 31. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 2,25 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,21 (d, 1H).

15 Ejemplo 178

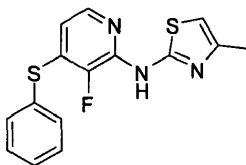
2-(3-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenoxi)etanol



Se añadió hidruro de aluminio y litio en éter (1,0 M, 3,86 ml, 3,86 mmol) a una disolución de THF (50 ml) a 0°C, se añadió en partes clorhidrato del ácido 2-(3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)fenoxi)acético (ejemplo 66; 0,380 g, 0,965 mmol). Se agitó la reacción durante una hora, y luego se extinguió con un exceso de sulfato de sodio saturado sólido decahidratado. Se agitó la reacción durante la noche y se filtró, y se lavó la torta sólida varias veces con THF. Se concentraron los filtrados combinados y se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage), eluyendo con acetato de etilo produciendo el producto como la base libre. Se disolvió la base libre en éter, y se añadió HCl 1 M en éter. Se diluyó la mezcla con hexanos, se filtró y se lavó con hexanos produciendo el compuesto del título (0,065 g, rendimiento del 17,7%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 2,22 (s, 3H), 3,66 (t, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,60-6,76 (m, 5H), 6,85 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 8,19 (d, 1H).

30 Ejemplo 179 (que no es según la invención)

N-(3-Fluoro-4-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



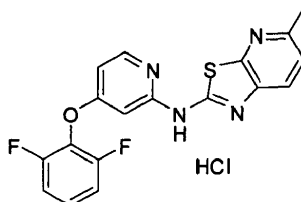
Etapa A: Preparación de 2-cloro-3-fluoro-4-(feniltio)piridina: se añadió 2-cloro-3-fluoropiridina (3,00 g, 22,8 mmol) a una mezcla de diisopropilamida de litio 1,8 M (19,0 ml, 34,2 mmol) y THF (50 ml) a -78°C. Se agitó la reacción durante una hora a -78°C, y luego se añadió una disolución de 1,2-difenildisulfano (9,96 g, 45,6 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la reacción durante una hora a -78°C y luego se extinguió con cloruro de amonio saturado y se repartió entre éter y agua. Se lavó la fase orgánica con NaOH 2 N, HCl 2 N, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró. Se purificó el material bruto a través de MLPC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 10:1 produciendo el producto deseado (3,95 g, rendimiento del 72,3%) como un aceite de color amarillo pálido.

Etapa B: Preparación de N-(3-fluoro-4-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: se añadió tolueno desgasificado (10 ml) a una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4-(feniltio)piridina (0,500 g, 2,09 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (0,238 g, 2,09 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,0955 g, 0,104 mmol) y fosfato de potasio (0,487 g, 2,29 mmol), y luego se añadió agua desgasificada (3 ml). Se agitó la reacción durante la noche a 90°C, luego se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el material bruto mediante MPLC

(Biotage), eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:1 produciendo el producto deseado (0,364 g, rendimiento del 55,0%) como cristales de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,24 (s, 3H), 6,21 (t, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,52-7,61 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 11,35 (sa, 1H).

5 Ejemplo 180 (que no es según la invención)

Clorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina

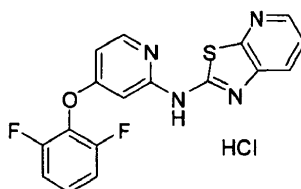


Etapa A: Preparación de 2-cloro-3-isotiocianato-6-metilpiridina: se añadió una solución de tiofosgeno (3,871 g, 33,66 mmol) en diclorometano (10 ml) a una mezcla de 2-cloro-6-metilpiridin-3-amina (4,00 g, 28,05 mmol) y carbonato de sodio (5,947 g, 56,11 mmol) en diclorometano (200 ml). Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiental, luego se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró produciendo el producto deseado (5,2 g, rendimiento del 100,4%) como un polvo de color tostado.

Etapa B: Preparación de clorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)-5-metiltiazolo[5,4-b]piridin-2-amina: se agitó una mezcla de 2-cloro-3-isotiocianato-6-metilpiridina (0,0831 g, 0,450 mmol) y 4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-amina (0,100 g, 0,450 mmol) en DMF (2 ml) a 80°C durante 3 horas y luego a 120°C durante la noche. Se enfrió la reacción y se repartió entre acetato de etilo y NaOH 2 N. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el material bruto a través de MLPC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:2. Se disolvió el producto aislado en éter (5 ml), seguido por la adición de HCl 1 N en éter (3 ml) y luego hexanos (4 ml). Se filtraron los sólidos resultantes y se lavaron con hexanos proporcionando el producto deseado (0,095 g, rendimiento del 51,9%) como un polvo de color blanco: $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 2,64 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,38-7,53 (m, 4H), 8,05 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).

Ejemplo 181 (que no es según la invención)

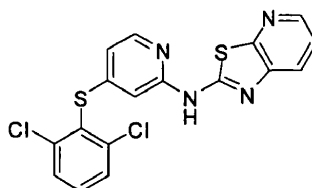
Clorhidrato de N-(4-(2,6-difluorofenoxi)piridin-2-il)thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



Preparado según el procedimiento del ejemplo 180. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 6,76 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,38-7,52 (m, 4H), 7,92 (d, 1H), 8,32-8,35 (m, 2H), 11,58 (s, 1H).

Ejemplo 182 (que no es según la invención)

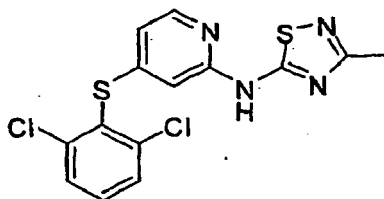
N-(4-(2,6-Diclorofeniltio)piridin-2-il)thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



Preparado según el procedimiento del ejemplo 180. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 6,72 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 11,58 (s, 1H).

Ejemplo 183

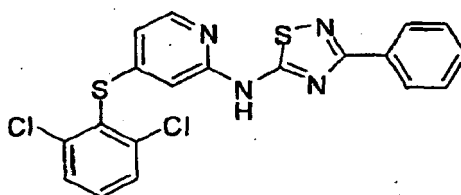
N-(4-(2,6-Diclorofeniltio)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina



Preparado según el procedimiento del ejemplo 4, etapa B. ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 2,35 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,22 (d, 1H), 11,86 (s, 1H).

Ejemplo 184

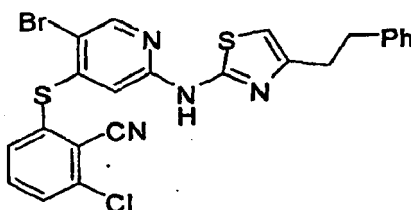
N-(4-(2,6-Diclorofeniltio)piridin-2-il)-3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-amina



Preparado según el procedimiento del ejemplo 4, etapa B. ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 6,64 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,47-7,50 (m, 3H), 7,68 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 12,15 (s, 1H).

Ejemplo 185

3-(5-Bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)-5-cloroisonicotinonitrilo



Etapa A: Preparación de 4-(4-metoxibenciltio)-2-cloropiridina: se cargó un matraz con 2-cloro-4-nitropiridina (12,75 g, 80,4 mmol), (4-metoxifenil)metanotiol (12,40 g, 80,4 mmol) y DMF (100 ml). Se añadió en porciones carbonato de cesio (31,43 g, 96,48 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiental. Se diluyó la disolución con diclorometano (250 ml) y se lavó con disolución de bicarbonato de sodio diluida, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo de color amarillento resultante con hexanos y se filtró el sólido obteniendo el producto deseado (18,1 g, 85%) como un polvo de color amarillo pálido.

Etapa B: Preparación de 4-(4-metoxibenciltio)piridin-2-amina: se disolvieron 4-(4-metoxibenciltio)-2-cloropiridina (12 g, 45,2 mmol) y difenilmetanimina (8,7 ml, 52,0 mmol) en tolueno (300 ml). Se evacuó la disolución y se purgó con nitrógeno. Se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,51 g, 2,3 mmol), rac-Binap (1,41 g, 2,26 mmol) y NaOtBu (6,1 g, 63,2 mmol). Se agitó la mezcla bajo N_2 a 100°C durante 90 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiental, se extinguió la mezcla con agua y se extrajo el material con EtOAc, se secó y se concentró produciendo el producto intermedio bruto 4-(4-metoxibenciltio)-N-(difenilmetilen)piridin-2-amina (18,5 g). Se disolvió la imina bruta en MeOH (200 ml) y se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (11,0 g, 158 mmol) y acetato de sodio trihidratado (30,7 g, 226 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiental durante 2 horas, luego se diluyó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se basificó la fase acuosa hasta pH 9 y se extrajo con EtOAc. Se secó esta segunda fase de EtOAc y se concentró proporcionando 4,7 g del producto deseado. Se aislaron 4,3 g adicionales de producto concentrando la primera extracción de la fase de EtOAc y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70% /hexanos) proporcionando el producto deseado (rendimiento total: 9,0 g, 80%) que se aisló como un sólido de color amarillo.

Etapa C: Preparación de 4-(4-metoxibenciltio)-5-bromopiridin-2-amina: se disolvió 4-(4-metoxibenciltio)piridin-2-amina (2,4 g, 9,7 mmol) en ácido acético (30 ml). Se añadió gota a gota bromo (1 M en AcOH, 9,8 ml, 9,8 mmol) a temperatura ambiental y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se concentró la disolución y se neutralizó el residuo con disolución saturada de NaHCO_3 . Se extrajo la disolución con EtOAc y se secó la fase orgánica y se

concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 70%/hexanos) obteniendo el producto deseado (1,71 g, rendimiento del 54%) como un sólido de color amarillo.

Etapa D: Preparación de 1-(4-(4-metoxibenciltio)-5-bromopiridin-2-il)-3-benzoiltiurea: se disolvió 4-(4-metoxibenciltio)-5-bromopiridin-2-amina (7,45 g, 22,9 mmol) en THF (80 ml). Se añadió isotiocianato de benzoilo (3,4 ml, 25 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiental. Se diluyó la disolución en hexanos:EtOAc 9:1 y se agitó durante 5 minutos, luego se filtró y se secó proporcionando el producto deseado (8,5 g, rendimiento del 76%) como un sólido de color marrón.

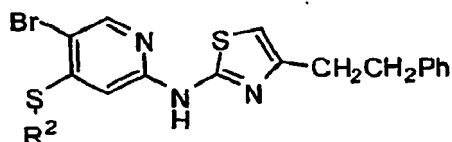
Etapa E: Preparación de 1-(4-(4-metoxibenciltio)-5-bromopiridin-2-il)tiurea: se suspendió 1-(4-(4-metoxibenciltio)-5-bromopiridin-2-il)-3-benzoiltiurea (8,50 g, 17,4 mmol) en THF (150 ml). Se añadió NaOH (116 ml, 348 mmol) y se agitó la reacción a 65°C durante la noche. Se enfrió la disolución y se filtró, y se lavaron los sólidos con agua fría. Luego se trituraron los sólidos en EtOH y se filtraron proporcionando el producto deseado (5,3 g, rendimiento del 79%) como un sólido de color tostado.

Etapa F: Preparación de 4-(4-metoxibenciltio)-5-bromo-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina: se diluyeron 1-(4-(4-metoxibenciltio)-5-bromopiridin-2-il)tiurea (3,0 g, 7,8 mmol) y 1-bromo-4-fenilbutan-2-ona (1,77 g, 7,8 mmol) en EtOH (120 ml). Se añadió trietilamina (2,2 ml, 15,6 mmol) y se calentó la disolución a 75°C durante 3 horas. Se enfrió la disolución y se concentró hasta la mitad de la cantidad de disolvente. Se filtró el sólido y se enjuagó con EtOH frío proporcionando el producto deseado (2,44 g, rendimiento del 61%) como un sólido de color tostado.

Etapa G: Preparación de 5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-tiol: se disolvió 4-(4-metoxibenciltio)-5-bromo-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina (1,23 g, 2,4 mmol) en TFA (10 ml):anisol (2 ml) (5:1). Se agitó la mezcla de reacción a 75°C durante la noche, luego se neutralizó NaHCO₃ sólido, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. Se trituró el material bruto en MeOH y se filtró. Se concentró adicionalmente el filtrado y se trituró de nuevo con MeOH. Se combinaron los sólidos y se secaron dando el producto deseado (0,68 g, rendimiento del 72%).

Etapa H: Preparación de 3-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)-5-cloroisonicotinonitrilo: se cargó un matraz con 5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-tiol (0,040 g, 0,10 mmol), 3,5-dicloroisonicotinonitrilo (0,019 g, 0,11 mmol), Cs₂CO₃ (0,037 g, 0,11 mmol) y DMSO (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche, luego se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida proporcionando el producto deseado (0,026 g, rendimiento del 48%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,74 (d, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,16 - 7,30 (m, 5H), 6,68 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 2,85 - 2,92 (m, 4H).

Los siguientes compuestos también se prepararon mediante el procedimiento enumerado en el ejemplo 185, etapa H.



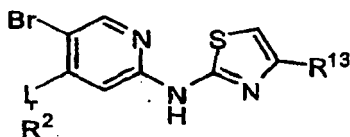
Ejemplo n.º	R ²	Nombre
186		5-bromo-4-(2-nitropiridin-3-iltio)-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina: ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,09 - 7,26 (m, 6H), 6,41 (s, 1H), 2,91 - 2,95 (m, 4H).
187		5-bromo-4-(2-cloropiridin-4-iltio)-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina: ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,13 - 7,29 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,85 - 2,96 (m, 4H).

(continuación)

Ejemplo n.º	R ²	Nombre
188		5-bromo-4-(5-bromo-2-cloropiridin-4-iltio)-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina: ¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) δ 11,70 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 6H), 6,68 (s, 1H), 2,86 - 2,97 (m, 4H).
189		5-bromo-4-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina: ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,49 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,02 - 7,26 (m, 5H), 7,02 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,65 - 2,82 (m, 2H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 2,65 (s, 3H).
190		4-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo: ¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) δ 11,50 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,17 - 7,29 (m, 6H), 6,65 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,71 (t, 2H), 2,85 - 2,94 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).
191		5-bromo-N-(4-fenetiltiazol-2-il)-4-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina: ¹ H-RMN (d ₆ -DMSO) δ 11,06 (sa, 1H), 8,83 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 2,75 - 2,87 (m, 4H).
192		5-bromo-4-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina: ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,59 (s, 1H), 7,08 - 7,26 (m, 9H), 6,41 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 2,89-2,93 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Los siguientes compuestos también se prepararon según el procedimiento del ejemplo 185.

5

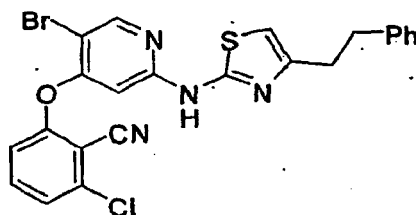


Ejemplo n.º	R ²	L	R ¹³	Nombre
193		S	CH ₂ CH ₂ Ph	4-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)nicotinonitrilo: ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,84 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 2,92 (m, 4H).
194		S	CH ₂ CH ₂ Ph	N-(5-bromo-4-(3-(trifluorometil)-piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina: ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,94 (m, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,11 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 2,92 (m, 4H).

Ejemplo 195

10

3-(5-Bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-5-cloroisonicotinonitrilo



Etapa A: Preparación de 4-(benciloxi)piridin-2-amina: se mezclaron 4-(benciloxi)-2-cloropiridina (18,6 g, 84,7 mmol), XPHOS (4,04 g, 8,47 mmol) y $\text{-Pd}_2\text{dba}_3$ (3,88 g, 4,23 mmol) en THF (250 ml). Se añadió LHMDs (93,1 ml, 93,1 mmol) y se calentó la reacción a 50°C durante 1,5 horas. Se enfrió la disolución y se diluyó con HCl 1 N (50 ml) y se agitó a temperatura ambiental durante 2 horas. Se concentró la reacción y se extrajo el residuo con EtOAc. Se basificó la fase acuosa con K_2CO_3 saturado y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron dando el producto deseado (11,9 g, rendimiento del 70,2%) como un sólido de color marrón.

Etapa B: Preparación de 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina: se cargó un matraz con 4-(benciloxi)piridin-2-amina (10,69 g, 53,39 mmol) y se añadieron 20 ml de ácido acético. Se añadió bromo (2,735 ml, 53,39 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% - 100% /hexano proporcionando el producto deseado (7,0 g, 42,28% rendimiento del) como un sólido de color marrón

Etapa C: Preparación de 1-benzil-3-(4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea: se cargó un matraz con 4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-amina (6,90 g, 24,7 mmol) y THF (250 ml). Se añadió isotiocianato de benzoilo (4,24 g, 26,0 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción, y se añadió al residuo hexanos:acetato de etilo 9:1 (400 ml). Se filtró la suspensión dando el producto deseado (10 g, rendimiento del 82,3%) como un sólido de color marrón claro.

Etapa D: Preparación de 1-(4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea: se cargó un matraz con 1-benzil-3-(4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea (9,8 g, 22,2 mmol) y THF (200 ml). Se añadieron NaOH 6 N (100 ml) y NaOH (5 g). Se agitó la reacción a 60°C durante 3 horas, luego se concentró y se filtró dando el producto deseado (2,54 g, rendimiento del 33,9%) como un sólido blanquecino.

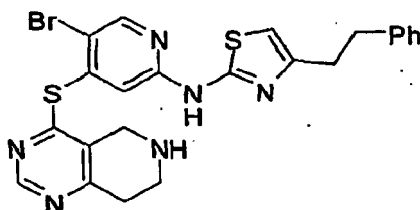
Etapa E: Preparación de 4-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina: se cargó un matraz con 1-(4-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea (2,34 g, 6,92 mmol), 1-bromo-4-fenilbutan-2-ona (1,65 g, 7,26 mmol) y trietilamina (1,93 ml, 13,8 mmol). Se añadió etanol (100 ml) y se agitó la reacción a 75°C durante 8 horas. Se enfrió la reacción y se filtró, y se lavaron los sólidos recogidos con agua dando el producto deseado (2,54 g, rendimiento del 77,9%) como un sólido de color blanco.

Etapa F: Preparación de clorhidrato de 5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ol: se cargó un matraz con 4-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina (1,0 g, 2,1 mmol), dioxano (20 ml), HCl concentrado (70 ml) y HCl 6 N (10 ml). Se agitó la reacción a 95°C durante la noche. Se filtró la reacción y se lavaron los sólidos recogidos con agua y a alto vacío durante la noche dando el producto deseado (0,80 g, rendimiento del 89%) como un sólido de color amarillo claro.

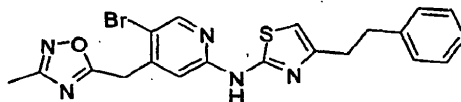
Etapa G: Preparación de 3-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)-5-cloroisonicotinonitrilo: se agitó una mezcla de 5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-ol (0,060 g, 0,16 mmol), 3,5-dicloroisonicotinonitrilo (0,030 g, 0,18 mmol) y Cs_2CO_3 (0,057 g, 0,18 mmol) en DMSO (2 ml) a 100°C durante la noche. Se enfrió la disolución, se extinguió con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida dando el producto deseado (0,006 g, rendimiento del 7%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 2,89 (sa; 4H).

Ejemplo 196

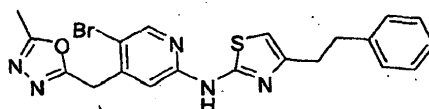
5-Bromo-N-(4-fenetiltiazol-2-il)-4-(5,6,7,8-tetahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-amina



Se disolvió 4-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-iltio)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo (0,023 g, 0,037 mmol) en TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiental durante 2 horas. Se neutralizó la disolución con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró produciendo el producto deseado (0,010 g, rendimiento del 52%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (CDCl_3) δ 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,14 - 7,27 (m, 6H), 6,38 (s, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,89 - 2,96 (m, 6H).

Ejemplo 197N-(5-Bromo-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina

Se cargó un vial con ácido 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acético (0,0863 g, 0,2063 mmol) en 5 ml de DMF y se añadieron consecutivamente DIEA (0,03953 ml, 0,2269 mmol) y hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio (TFFH) (0,060 g, 0,227 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió N-hidroxiacetamidina (0,0168 g, 0,227 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C durante la noche. Luego se enfrió la mezcla, se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexano proporcionando N-(5-bromo-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina (11 mg, rendimiento del 11,58%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,37 (s, 3H), 2,94-2,98 (m, 4H), 4,25 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,14-7,26 (m, 5H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 198N-(5-Bromo-4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina

Etapas A: Preparación de 2-(2-cloropiridin-4-il)acetato de etilo: en un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se combinó diisopropilamina (80,21 ml, 567,5 mmol) con THF (250 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió butil-litio (227,0 ml, 567,5 mmol) (2,5 M en hexano) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió 2-cloro-4-metilpiridina (36,20 g, 283,8 mmol) en THF (100 ml), y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió una mezcla de carbonato de dietilo (37,82 ml, 312,1 mmol) y hexametilfosforamida (54,31 ml, 312,1 mmol), y se agitó la mezcla a -78°C durante una hora y luego se agitó a temperatura ambiental. Se extinguió la reacción con disolución de cloruro de amonio al 25% y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron y se evaporaron. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5%/hexano proporcionando el producto deseado como un aceite transparente (42,75 g, rendimiento del 75,47%).

Etapas B: Preparación de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)piridin-4-il)acetato de etilo: se cargó un matraz con 2-(2-cloropiridin-4-il)acetato de etilo (20,00 g, 100,2 mmol), carbamato de terc-butilo (35,21 g, 300,5 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (2,90 g, 5,01 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (2,29 g, 2,51 mmol), carbonato de cesio (48,96 g, 150 mmol) y THF (400 ml). Se calentó la mezcla a reflujo bajo nitrógeno durante 24 horas. Tras enfriar, se extinguió la reacción con disolución de acetato de amonio al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexano dando 20,80 g (rendimiento del 72,6%) del producto deseado como un sólido de color blanco.

Etapas C: Preparación de 2-(2-aminopiridin-4-il)acetato de etilo: se cargó un matraz con 2-(2-(terc-butoxicarbonil)piridin-4-il)acetato de etilo (20,00 g, 69,21 mmol) y diclorometano (100 ml) y se enfrió la mezcla hasta 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (100 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se eliminaron a vacío el disolvente y el ácido trifluoroacético en exceso proporcionando el producto deseado (36,05 g, conteniendo 3 equivalentes de TFA) como un aceite, que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa. CL/EM (APCI-pos) m/z 181 (M+H)⁺

Etapas D: Preparación de 2-(2-amino-5-bromopiridin-4-il)acetato de etilo: se cargó un matraz con 2-(2-aminopiridin-4-il)acetato de etilo (12,45 g, 69,09 mmol) y ácido acético (100 ml). Se añadió bromo (3,550 ml, 69,09 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se evaporó a vacío el disolvente y se mezcló el residuo con hielo, se basificó con hidróxido de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se concentraron. Se purificó el aceite de color marrón residual mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2%/diclorometano proporcionando el producto deseado (8,15 g, rendimiento del 45,53%) como un sólido de color amarillo pálido.

Etapas E: Preparación de 2-(2-(3-benzoiitoureido)-5-bromopiridin-4-il)acetato de etilo: se cargó un matraz con 2-(2-amino-5-bromopiridin-4-il)acetato de etilo (2,700 g, 10,42 mmol) y THF (20 ml), y se añadió isotiocianato de benzoilo

(1,546 ml, 11,46 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiental. Se diluyó la suspensión espesa con 50 ml de acetato de etilo al 10%/hexano y se filtró. Se lavó la torta de filtro con acetato de etilo al 10%/hexano y se secó produciendo el producto deseado (3,75 g, 85,22%) como un sólido esponjoso de color amarillo pálido.

Etapa F: Preparación de 2-(5-bromo-2-tioureidopiridin-4-il)acetato de etilo: se cargó un matraz con 2-(2-(3-benzotioureido)-5-bromopiridin-4-il)acetato de etilo (2,940 g, 6,962 mmol) y etanol (1,00 ml), y se añadió carbonato de potasio (4,811 g, 34,81 mmol). Se calentó la mezcla a 70°C durante 2 horas, luego se filtró en caliente. Se lavó la torta de filtro con una pequeña cantidad de etanol, y se concentró el filtrado proporcionando el producto deseado (2,205 g, 99,54%) como un sólido de color amarillo.

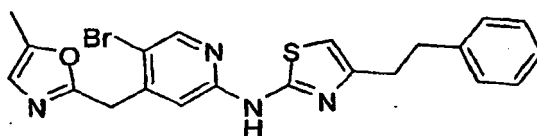
Etapa G: Preparación de 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acetato de etilo: se cargó un matraz con 2-(5-bromo-2-tioureidopiridin-4-il)acetato de etilo (2,200 g, 6,914 mmol), 1-bromo-4-fenilbutan-2-ona (1,884 g, 8,297 mmol), DIEA (1:806 ml, 10,37 mmol) y etanol (100 ml). Se calentó la mezcla con agitación a 70°C durante 2 horas, luego se enfrió. Se concentró la reacción, y se repartió el residuo entre cloroformo y disolución de bicarbonato de sodio diluida. Se lavó la fase orgánica con disolución de bicarbonato de sodio diluida, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se recrystalizó el residuo sólido en hexano/acetato de etilo dando el producto deseado (1,815 g, rendimiento del 58,81%) como un sólido de color amarillo.

Etapa H: Preparación de ácido 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acético: se cargó un matraz con 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acetato de etilo (1,123 g, 2,516 mmol) y THF (40 ml), y se añadió hidróxido de sodio 1 M (7,548 ml, 7,548 mmol). Se calentó la mezcla a 55°C durante 2 horas, y luego se diluyó con THF y se acidificó con HCl 1 M (8 ml). Se concentró la mezcla de reacción y se filtró la suspensión resultante. Se lavaron los sólidos con agua y se secaron dando el producto deseado (1,035 g, rendimiento del 98,38%).

Etapa I: N-(5-bromo-4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina: se cargó un vial con ácido 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acético (0,098 g, 0,2343 mmol) en 3 ml de DMF, y se añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (0,05698 g, 0,3514 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche, y luego se añadieron diisopropiltilamina (0,06121 ml, 0,3514 mmol), seguido por acetohidrazida (0,02603 g; 0,3514 mmol). Se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiental, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se suspendió el sólido de color amarillento bruto en acetonitrilo (5 ml), y se añadió oxiclورو de fósforo (0,07237 ml, 0,7905 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se evaporó el disolvente y se repartió el residuo entre bicarbonato de sodio acuoso y cloroformo. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 M y bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-70%/hexano proporcionando el producto deseado (17 mg, rendimiento del 23,84%) como un sólido vítreo de color amarillo pálido. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,48 (s, 3H), 2,92-2,96 (m, 4H), 4,24 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,12-7,26 (m, 5H), 8,44 (s, 1H).

Ejemplo 199

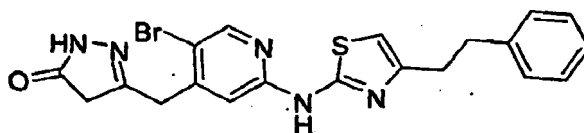
N-(5-Bromo-4-((5-metiloxazol-2-il)metil)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina



Preparado según el procedimiento del ejemplo 198, sustituyendo ácido 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acético por ácido 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acético proporcionando el producto deseado (16 mg, rendimiento del 16,38%), como un sólido vítreo de color amarillo pálido. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 2,25 (s, 3H), 2,92-2,98 (m, 4H), 4,12 (s, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,12-7,26 (m, 5H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 200

3-((5-Bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metil)-1H-pirazol-5(4H)-ona

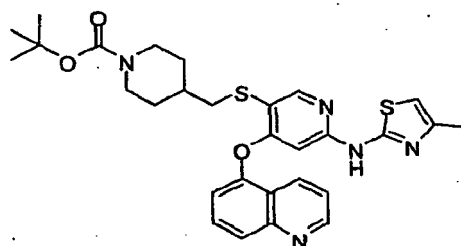


Etapa A: Preparación de 4-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-3-oxobutanoato de etilo: se cargó un matraz con ácido 2-(5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)acético (0,576 g, 1,377 mmol) y THF (20 ml), y se añadió carbonildiimidazol (0,3014 g, 1,859 mmol). Se calentó la mezcla a 50°C durante 2 horas. En un vial de centelleo de 50 ml separado, se disolvió malonato de mono-etilo (0,2845 ml, 2,410 mmol) en THF (15 ml) y se enfrió hasta 0°C, y se añadió cloruro de isopropil-magnesio (2,410 ml, 4,819 mmol). Se agitó esta segunda mezcla a temperatura ambiental durante 30 minutos, luego se calentó hasta 50°C y se agitó otros 30 minutos. Se enfriaron ambas disoluciones hasta 0°C y se añadió la segunda mezcla a la primera mezcla. Se agitó la mezcla combinada a temperatura ambiental durante la noche, luego se extinguió con disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexano proporcionando el producto deseado (0,337 g, rendimiento del 46,10%) como un sólido de color blanco.

Etapa B: Preparación de 3-((5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)metil)-1H-pirazol-5 (4H)-ona: se cargó un matraz con (5-bromo-2-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-4-il)-3-oxobutanoato de etilo (0,0500 g, 0,1024 mmol) y etanol (2 ml), y se añadió hidrazina hidratada (0,007471 ml, 0,1536 mmol). Se agitó la mezcla a 45°C durante 4 horas. Se añadió THF (2 ml), y se agitó la mezcla durante 18 horas a 60°C. Se concentró la mezcla y se trituró el residuo con acetato de etilo al 50%/hexano produciendo el producto deseado (26 mg, rendimiento del 55,65%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 2,83-2,96 (m, 4H), 3,87 (s, 2H), 5,27 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,17-7,29 (m, 5H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 201

4-((6-4-Metiltiazol-2-ilamino)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-iltio)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

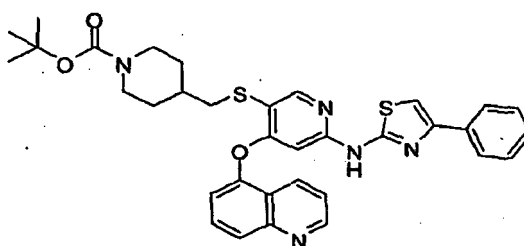


Etapa A: Preparación de N-(5-bromo-4-quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: se calentó a reflujo una mezcla de 1-(5-bromo-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-il)tiourea (2,00 g, 5,330 mmol), 1-cloropropan-2-ona (0,6366 ml, 7,995 mmol), trietilamina (1,486 ml, 10,66 mmol) y etanol (25 ml) durante dos días. Se concentraron los disolventes orgánicos, y se añadieron hexanos:acetato de etilo (9:1) y se filtró la reacción. Se lavó el residuo con agua y acetato de etilo, y se secó a alto vacío durante la noche dando el compuesto deseado (1,70 g, rendimiento del 76,40%) como un sólido de color amarillo muy claro.

Etapa B: Preparación de 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo: se cargó un matraz con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,05539 g, 0,06049 mmol), 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-2-amina (0,500 g, 1,210 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,05250 g, 0,09074 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,5360 ml, 4,839 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,4215 ml, 2,420 mmol), y se añadió dioxano desgasificado (40 ml). Se agitó la reacción a 93°C durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20-30-40-60-80% en hexanos y luego con acetato de etilo dando el producto deseado (0,469 g, rendimiento del 85%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,93 (m, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,11 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,22 (t, 2H).

Ejemplo 202

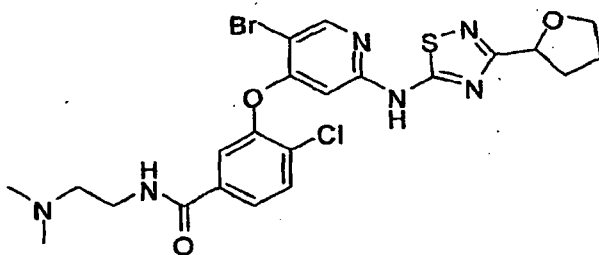
4-((6-(4-Feniltiazol-2-ilamino)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-iltio)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Seguendo el procedimiento del ejemplo 201, se combinaron 3-(6-(4-feniltiazol-2-ilamino)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (0,200 g, 0,389 mmol) (preparado como en el ejemplo 137), THF (10 ml), 2-metilpropan-2-olato de potasio (1,36 ml, 1,36 mmol), 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,108 g, 0,389 mmol) dando 4-((6-(4-feniltiazol-2-ilamino)-4-(quinolin-5-iloxi)piridin-3-iltio)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,15 g, rendimiento del 61%) como un sólido de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,94 (dd, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,12 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,22 (t, 2H), 1,12 (m, 2H).

Ejemplo 203

3-(5-bromo-2-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-dimetilamino)etil)benzamida



Etapas A: Preparación de oxima de tetrahydrofuran-2-carbaldehído: se disolvió tetrahydrofuran-2-carbaldehído (100 g, 500 mmol, 50% en peso en agua) en metanol:agua (1:1, 1500 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron carbonato de sodio (26,5 g, 250 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (41,6 g, 600 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiental. Se concentró la reacción hasta la mitad del volumen y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró produciendo oxima de tetrahydrofuran-2-carbaldehído (44,3 g, 80%) como un aceite incoloro.

Etapas B: Preparación de oxima de cloruro de tetrahydrofuran-2-carbonilo: se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con oxima de tetrahydrofuran-2-carbaldehído (2,0 g, 17 mmol) y DMF (100 ml). Se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (2,3 g, 17 mmol) y se agitó a temperatura ambiental durante la noche. Se vertió la reacción en salmuera:agua 1:1 (800 ml) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró produciendo oxima de cloruro de tetrahydrofuran-2-carbonilo (2,6 g, 100%).

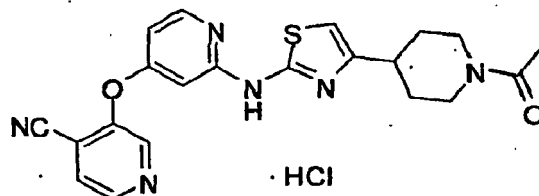
Etapas C: Preparación de cloruro de N-(metilsulfonilo)tetrahydrofuran-2-carbimidoilo: se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con oxima de cloruro de tetrahydrofuran-2-carbonilo (2,6 g, 17,4 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1,4 ml, 17,4 mmol) y Et_2O (200 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (2,4 ml, 17,4 mmol) a lo largo de aproximadamente 1 minuto y se agitó a temperatura ambiental durante 10 minutos. Se filtraron los sólidos resultantes y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo resultante en gel de sílice (DCM al 100%) produciendo cloruro de N-(metilsulfonilo)tetrahydrofuran-2-carbimidoilo (2,1 g, rendimiento del 53,07%) como un sólido de color blanco.

Etapas D: Preparación de 3-(5-bromo-2-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: se disolvió una mezcla de cloruro de N-(metilsulfonilo)tetrahydrofuran-2-carbimidoilo (0,18 g, 0,81 mmol), piridina (0,20 ml, 2,4 mmol) y NaSCN (0,065 g, 0,81 mmol) en acetonitrilo (8 ml). Se calentó la mezcla a 40°C durante 40 minutos. Luego se añadió 3-(2-amino-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (preparado según el ejemplo 114, etapas A y B; 0,20 g, 0,54 mmol). Se agitó la reacción a 60°C durante la noche. Se enfrió la disolución, se extinguió con disolución de NaHCO_3 . Luego se extrajo la disolución con EtOAc y se secó la fase orgánica y se concentró. La cromatografía ultrarrápida produjo el producto deseado (0,29 g, 100%).

Etapas E: Preparación de 3-(5-bromo-2-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida: se diluyó 3-(5-bromo-2-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (0,090 g, 0,17 mmol) en etanol (2 ml), y luego se añadió NaOH (1 N en H_2O , 0,36 ml, 0,36 mmol). Se agitó la reacción a 60°C durante 1 hora y luego se enfrió y se concentró dando el ácido carboxílico bruto como un sólido de color amarillo (sal de sodio). Se disolvió el material bruto en DMF (2 ml) y se cargó con N,N-diisopropiletilamina (0,024 ml, 0,22 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,035 g, 0,18 mmol) y HOBT- H_2O (0,028 g, 0,18 mmol), y se agitó la reacción a 50°C durante la noche. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), se agitó durante 5 minutos y luego se filtró. Se secó a vacío el sólido y se recristalizó en EtOAc/hexanos proporcionando 3-(5-bromo-2-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida (0,011 g, 12%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,17 (s, 6H), 2,25 - 2,29 (m, 2H), 2,52 - 2,56 (m, 2H), 3,50 - 3,56 (m, 2H), 3,87 - 3,97 (m, 4H), 4,04 (t, 1H), 5,91 (s, 1H), 7,46 - 7,59 (m, 4H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 204

Clorhidrato de 3-(2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)isonicotinonitrilo



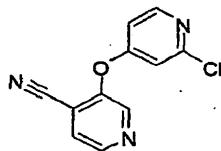
Etapa A: Preparación de 1-acetil-N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida: a una disolución de ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (58,50 g, 341,7 mmol) en diclorometano (700 ml) se le añadió en porciones di(1H-imidazol-1-il)metanona (58,18 g, 358,8 mmol). Se agitó la mezcla durante dos horas y se añadió de una vez clorhidrato de N-metoximetanamina (35,00 g, 358,8 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiental, y luego se añadió lentamente HCl 4 M en dioxano (75 ml). Se agitó la suspensión durante 30 minutos y luego se filtró. Se lavó el filtrado dos veces con disolución de bicarbonato de sodio, se secó y se concentró a vacío dando el producto deseado (59,10 g, rendimiento del 80,72%) como un sólido de color blanco.

Etapa B: Preparación de 1,1'-(piperidin-1,4-diil)dietanona: se disolvió 1-acetil-N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida (59,10 g, 275,8 mmol) en tetrahidrofurano (800 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (110,3 ml, 331,0 mmol) (3,0 M en dietil éter) y se agitó la suspensión de color blanco resultante durante 1 hora. Se extinguió la reacción con 300 ml de HCl 2 M y se evaporó el disolvente orgánico. Se extrajo la suspensión acuosa resultante tres veces con isopropanol/cloroformo 20:80. Se lavaron los extractos resultantes con salmuera y se evaporaron produciendo el producto deseado (38,40 g, rendimiento del 82,27%) como un aceite de color ámbar.

Etapa C: Preparación de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-bromoetanona: se disolvió 1,1'-(piperidin-1,4-diil)dietanona (38,00 g, 224,6 mmol) en metanol (700 ml) y se añadió bromo (12,11 ml, 235,8 mmol) en porciones. Se agitó la mezcla resultante 3 horas y se eliminó el disolvente a vacío. Se trituró el sólido resultante con acetato de etilo y se repartió entre acetato de etilo y disolución de carbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó dando el producto deseado (44,70 g, rendimiento del 80,23%) como un sólido de color amarillo.

Etapa D: Preparación de 1-(4-(2-aminotiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: se disolvieron 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-bromoetanona (2,372 g, 9,561 mmol) y tiourea (0,7278 g, 9,561 mmol) en etanol (40 ml) y se agitaron a temperatura ambiental durante 30 minutos. Se calentó la mezcla hasta 80°C y se agitó 1 hora adicional. Tras enfriar se evaporó el disolvente y se distribuyó el residuo entre 20 ml de NaOH 2 M y 20 ml de cloroformo. Se separó la fase orgánica y se desechó. Se extrajo la fase acuosa restante (suspensión de color blanco) con cloroformo hasta que se extrajeron todos los sólidos (4 x 200 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron dando el producto deseado (1,600 g, rendimiento del 74,27%) como un sólido de color blanco.

Etapa E: Preparación de clorhidrato de 3-(2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)isonicotinonitrilo: se combinaron 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)isonicotinonitrilo (0,0650 g, 0,2806 mmol) (preparado tal como en el ejemplo 205), 1-(4-(2-aminotiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona (0,08219 g, 0,3648 mmol), fosfato de potasio (0,1371 g, 0,4209 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,006424 g, 0,007015 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,008118 g, 0,01403 mmol) y se tapó el recipiente con un tapón de caucho. Se evacuó el recipiente y se purgó con nitrógeno tres veces. Se añadieron tolueno (2 ml) y agua desgasificada (2 ml) y se calentó la mezcla resultante hasta 90°C y se agitó durante la noche. Tras enfriar, se diluyó la mezcla con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio, salmuera, se secó y se evaporó. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (Parallex) y se convirtió en sal de HCl mediante tratamiento con HCl 2 M en éter proporcionando el compuesto del título (0,0150 g, rendimiento del 12,71%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,52-1,62 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,65 (t, 1H), 2,80 (t, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 9,01 (sa, 1H).

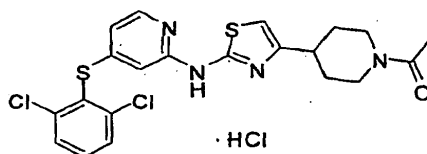
Ejemplo 205 (ejemplo representativo)3-(2-Cloropiridin-4-iloxi)isonicotinonitrilo

Etapa A: Preparación de 3-cloroisonicotinonitrilo: en un matraz de fondo redondo de 3 l de 4 bocas equipado con agitador mecánico y condensador, se añadieron n-óxido de 4-cianopiridina (50 g, 416 mmol), tricloruro de fosforilo (153 ml, 1665 mmol) y pentacloruro de fósforo (121 g, 583 mmol). Se agitó la reacción a 105°C durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y luego se añadió lentamente en porciones hasta 2 kg de hielo. Se ajustó el pH hasta aproximadamente 8 mediante adición lenta de NaOH al 50%. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5-10% dando el producto deseado (23 g, rendimiento del 39,9%) como un sólido de color amarillo claro.

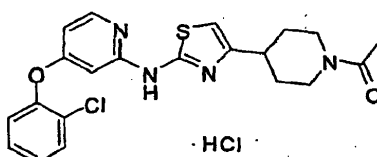
Etapa B: Preparación de 3-(2-(trimetilsilil)etoxi)isonicotinonitrilo: se cargó un matraz con 2-(trimetilsilil)etanol (1,02 g, 8,66 mmol) y se añadió THF (20 ml). Se añadió hidruro de sodio (0,219 g, 8,66 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiental durante 1 hora. Se añadió 3-cloroisonicotinonitrilo (1,00 g, 7,22 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1 hora y luego a 50°C durante la noche. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, se secó y se concentró dando el producto deseado (1,30 g, rendimiento del 81,7%) como un material semisólido de color marrón claro.

Etapa C: Preparación de 3-hidroxiisonicotinonitrilo: se cargó un matraz con 3-(2-(trimetilsilil)etoxi)isonicotinonitrilo (1,30 g, 5,90 mmol), THF (5 ml) y se añadió fluoruro de N,N-dibutil-N-propilbutan-1-aminio (11,8 ml, 11,8 mmol) en THF. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 1 hora y luego se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM y metanol al 5% en DCM dando el producto deseado (0,7 g, rendimiento del 99%) como un sólido de color marrón oscuro.

Etapa D: Preparación de 3-(2-cloropiridin-4-iloxi)isonicotinonitrilo: se cargó un matraz con hidruro de sodio (3,99 g, 158, mmol) y DMF (50 ml), y se añadió 3-hidroxiisonicotinonitrilo (15,8 g, 132 mmol). Se agitó la reacción durante 2 horas a temperatura ambiental. Se añadió 2-cloro-4-nitropiridina (21,9 g, 138 mmol) y se agitó la reacción durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la reacción con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con DCM, metanol con amoniaco al 5% en DCM dando el producto deseado (0,250 g, rendimiento del 0,820%) como un sólido de color amarillo.

Ejemplo 206Clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona

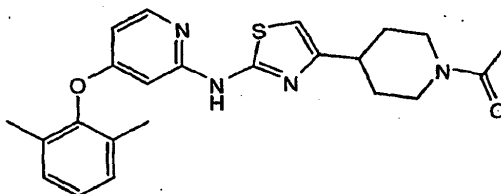
Preparado según el procedimiento del ejemplo 204, etapa E. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,52-1,62 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,65 (t, 1H), 2,80 (t, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,01 (sa, 1H).

Ejemplo 207Clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona

Preparado según el procedimiento del ejemplo 204, etapa E. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,52-1,62 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,65 (t, 1H), 2,80 (t, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,45-6,47 (m, 2H), 7,16-7,52 (m, 4H), 8,18 (d, 1H), 8,91 (sa, 1H).

5 Ejemplo 208

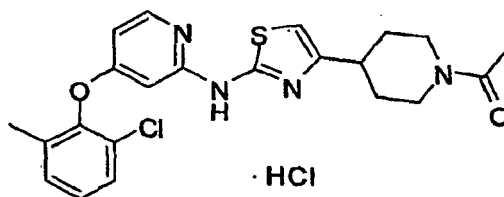
Clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(2,6-dimetilfenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona



Preparado según el procedimiento del ejemplo 204, etapa E. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 1,52-1,62 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,10. (s, 3H), 2,12 (s, 6H) 2,65 (t, 1H), 2,80 (t, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,34-7,45 (m, 2H), 8,18 (m, 2H).

15 Ejemplo 209

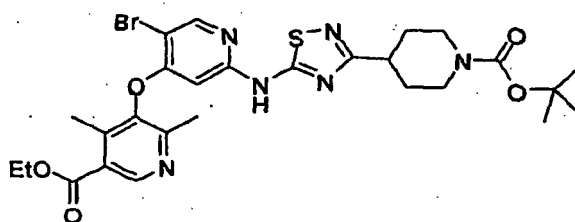
Clorhidrato de 1-(4-(2-(4-(2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona



Preparado según el procedimiento del ejemplo 204, etapa E. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,52-1,62 (m, 2H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,65 (t, 1H), 2,80 (t, 1H), 3,13 (t, 1H), 3,85 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,50 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 9,01 (sa, 1H).

25 Ejemplo 210

5-(2-(3-(1-(terc-Butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo



Etapa A: Preparación de (5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanol: se cargó cuidadosamente una suspensión de hidruro de sodio (5,27 g, 209 mmol) en DMF (100 ml) con clorhidrato de 5-(hidroximetil)-2,4-dimetilpiridin-3-ol (18 g, 95 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se añadió 2-cloro-4-nitropiridina (15 g, 95 mmol) y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó el material con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (diclorometano/metanol 20:1) dio (5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (19,8 g, 79%) como un aceite incoloro.

Etapa B: Preparación de ácido 5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotínico: se cargó (5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilpiridin-3-il)metanol (5,00 g, 18,9 mmol) con NaOH (0,1 N en H_2O , 19 ml, 1,9 mmol). Luego se añadió KMnO_4 acuoso al 3% (119 ml, 22,7 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la disolución con diclorometano, se filtró a través de Celite y se acidificó con ácido cítrico. Se separó la fase orgánica y

se extrajo la fase acuosa con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentraron dando ácido 5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotínico (2,66 g, 51%).

Etapa C: Preparación de 5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo: se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas que contenía ácido 5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotínico (11,7 g, 42,0 mmol) con etanol (250 ml), benceno (300 ml) y ácido sulfúrico (10 ml). Se equipó el matraz con un aparato Dean Stark y se agitó la reacción a reflujo durante la noche. Se enfrió la disolución y se neutralizó cuidadosamente con disolución saturada de NaHCO₃. Se extrajo el material con EtOAc, se secó y se concentró produciendo 5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (8,6 g, 67%) como un aceite que se solidificó dando un sólido de color blanco tras dejar en reposo en un refrigerador (4°C) durante la noche.

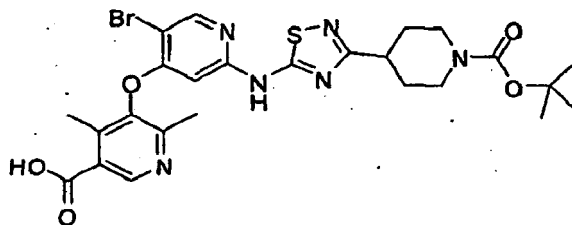
Etapa D: Preparación de 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo: un matraz de fondo redondo que contenía 5-(2-cloropiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (7,5 g, 25 mmol), carbamato de terc-butilo (8,6 g, 73 mmol), fosfato de potasio (tribásico) (5,7 g, 27 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (1,1 g, 1,2 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (1,1 g, 1,8 mmol) se suspendió en tolueno, (200 ml) y agua (40 ml). Se desgasificó la disolución con nitrógeno y luego se agitó a 90°C durante 4 horas. Se filtró la disolución a través de papel GF/F y se diluyó con agua. Entonces, se extrajo el material con EtOAc y se secó la fase orgánica y se concentró. Luego se diluyó lentamente el residuo en TFA (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se concentró la disolución, se diluyó con agua y se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃. Se extrajo el material con EtOAc y se secó la fase orgánica y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (MeOH al 10%/EtOAc) dio 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (3,8 g, 54%).

Etapa E: Preparación de 5-(2-amino-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo: se cargó 5-(2-aminopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (2,5 g, 8,7 mmol) en AcOH (30 ml) con adición gota a gota de bromo (1 M en AcOH, 8,7 ml, 8,7 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se concentró la disolución y se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃. Se extrajo el material con EtOAc y se secó la fase orgánica y se concentró. La cromatografía ultrarrápida dio 5-(2-amino-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (1,88 g, 59%) como un sólido de color amarillo.

Etapa F: Preparación de 5-(2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo: se disolvió 4-(cloro(metilsulfonilo)imino)metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,57 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Luego se añadieron piridina (1,8 ml, 23 mmol) y NaSCN (0,61 g, 7,5 mmol) y se agitó la reacción a 40°C durante 40 minutos. Luego se añadió 5-(2-amino-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (1,84 g, 5,0 mmol) y se agitó la reacción a 60°C durante la noche. Luego se enfrió la disolución y se extinguió con disolución saturada de NaHCO₃. Se extrajo el material con EtOAc y se secó la fase orgánica y se concentró. La cromatografía ultrarrápida dio 5-(2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (2,53 g, rendimiento del 80%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,44 (t, 3H), 1,72 - 1,79 (m, 2H), 1,96 - 1,99 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,85 - 2,92 (m, 3H), 4,07 - 4,13 (m, 2H), 4,42 (q, 2H), 5,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 211

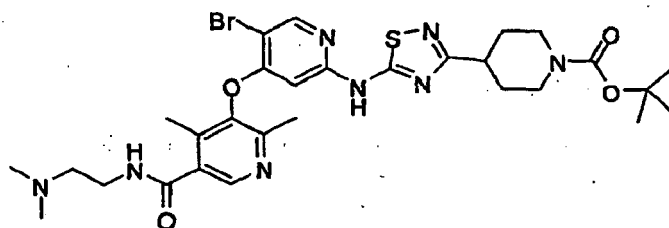
Ácido 5-(2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotínico



Se disolvió 5-(2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (0,050 g, 0,08 mmol) en EtOH (2 ml). Se añadió NaOH (1 N en H₂O, 0,28 ml, 0,28 mmol). Se agitó la reacción a 60°C durante 1 hora. Se enfrió la disolución y se concentró. Se acidificó el material con disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó y se concentró dando ácido 5-(2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotínico (0,012 g, rendimiento del 25%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,39 (s, 9H), 1,52 - 1,55 (m, 2H), 1,89 - 1,93 (m, 2H), 2,34 (s, 6H), 2,84 - 2,93 (m, 3H), 3,90 - 3,94 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 11,69 (s, 1H); 13,09 (s, 1H).

Ejemplo 212

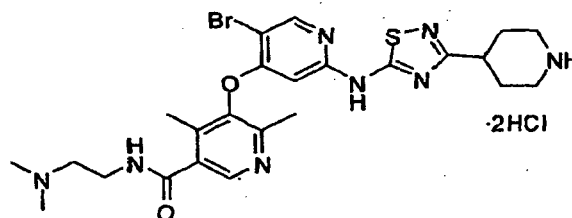
4-(5-(4-(5-((2-(Dimetilamino)etil)carbamoil)-2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 5-(2-(3-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4,6-dimetilnicotinato de etilo (0,50 g, 0,79 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió NaOH (1 N en H₂O, 2,0 ml, 2,0 mmol). Se agitó la reacción a 60°C durante 3 horas. Se enfrió la disolución y se concentró dando el producto hidrolizado como una sal de color amarillo. Se volvió a disolver este residuo en DMF (2 ml). Se añadieron N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,31 ml, 2,8 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (0,45 g, 2,4 mmol) y HOBT-H₂O (0,36 g, 2,4 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 2 horas. Se enfrió la disolución, se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (DCM – MeOH al 15%/DCM/NH₄OH al 0,1 - 1%) dio 4-(5-(4-(5-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)-2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,30 g, 56%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,70 - 1,77 (m, 2H), 1,95 - 1,99 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,56 - 2,62 (m, 2H), 2,85 - 2,89 (m, 3H), 3,52 - 2,64 (m, 2H), 4,08 - 4,15 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).

Ejemplo 213

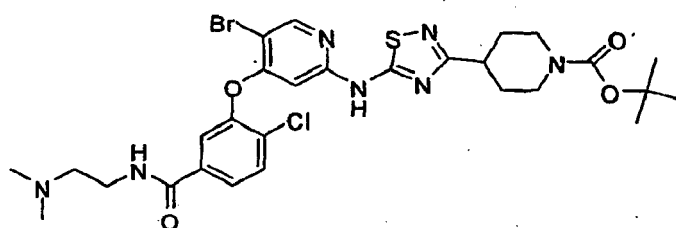
Diclorhidrato de 5-(5-bromo-2-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4,6-dimetilnicotinamida



Se disolvió 4-(5-(4-(5-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)-2,4-dimetilpiridin-3-iloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,025 g, 0,037 mmol) en una mezcla de metanol:diclorometano (1 ml cada uno). Se añadió HCl (4 N en dioxano, 0,5 ml, 2,0 mmol). Se agitó la reacción durante la noche. Se concentró la disolución dando diclorhidrato de 5-(5-bromo-2-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-N-(2-(dimetilamino)etil)-4,6-dimetilnicotinamida (0,028 g, rendimiento del 100%) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400. MHz, DMSO-d₆) δ 1,87 - 1,93 (m, 2H), 2,06 - 2,14 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,96 - 3,08 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (m, 4H), 3,44 - 2,52 (m, 1H), 3,62 - 3,73 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,0 (s, 1H); 9,03 (t, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).

Ejemplo 214

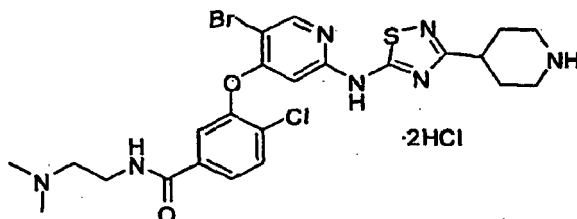
4-(5-(5-Bromo-4-(2-cloro-5-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenoxi)piridin-2-ilaminol-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Preparado a partir de 3-(2-amino-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 210 (etapa F) y 212. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,69 - 1,76 (m, 2H), 1,94-1,97 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 2,57 (t, 2H), 2,82 - 2,89 (m, 3H), 3,54 - 3,58 (m, 2H), 4,07 - 4,11 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 215

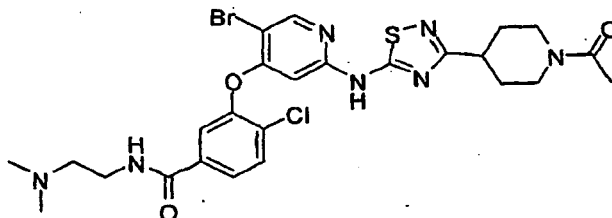
Diclorhidrato de Pr 3-(5-bromo-2-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida



Preparado a partir de 4-(5-(5-bromo-4-(2-cloro-5-((2-(dimetilamino)etil)carbamoil)fenoxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo utilizando el procedimiento en el ejemplo 213. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,88 - 1,92 (m, 2H), 2,08 - 2,14 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,96 - 3,16 (m, 2H), 3,24 - 3,32 (m, 4H), 3,44 - 3,52 (m, 1H), 3,61 - 3,72 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

Ejemplo 216

3-(2-(3-(1-Acetilpiperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida



Se disolvió diclorhidrato de 3-(5-bromo-2-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida (0,12 g, 0,18 mmol) en DMF (2 ml) y se enfrió la disolución hasta 0°C . Se añadió DIEA (0,13 ml, 0,73 mmol) seguido por cloruro de acetilo (0,017 ml, 0,24 mmol). Se calentó la disolución hasta TA. Tras 15 minutos, se extinguió la disolución con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. La purificación por HPLC dio 3-(2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida (0,0066 g, 6%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,69 - 1,76 (m, 1H), 1,81 - 1,88 (m, 1H), 1,86 - 2,12 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 2,60 (t, 2H), 2,78 - 2,85 (m, 1H), 2,95 - 3,04 (m, 1H), 3,13 - 3,21 (m, 1H), 3,54 - 3,60 (m, 2H), 3,78 - 3,84 (m, 1H), 4,41 - 4,46 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,59 - 7,64 (m, 3H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo A

Ensayos de glucosinasa *in vitro*

Se evaluó la eficacia *in vitro* de activadores de glucocinasa de la presente invención en dos ensayos separados: un ensayo de CE_{50} para evaluar la potencia de cada compuesto a una concentración fisiológicamente apropiada, fija de glucosa, y un ensayo de $\text{S}_{0,5}$ de glucosa, a una concentración casi de saturación (si es posible), fija del compuesto para evaluar su efecto sobre la V_m y $\text{S}_{0,5}$ para glucosa. Para cada uno de estos ensayos, se estimó la actividad glucocinasa monitorizando el aumento en la absorbancia a 340 nm en un sistema de ensayo acoplado que contenía NAD^+ y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Se llevaron a cabo los ensayos a 30°C utilizando un lector de placas de absorbancia controlado por termostato (Spectramax 340PC, Molecular Devices Corp.) y placas de poliestireno, de fondo plano, de 96 pocillos, transparentes (Costar 3695, Corning). Cada mezcla de ensayo de 50 μl contenía K^+MOPS 10 mM, pH 7,2, MgCl_2 2 mM, KCl 50 mM, Triton X-100 al 0,01%, DMSO al 2%, DTT 1 mM, ATP 1 mM, NAD^+ 1 mM, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa 5 U/ml, glucocinasa humana aproximadamente 5 nM y (dependiendo

del ensayo) concentraciones variables de glucosa y compuesto de prueba. Se monitorizó de manera cinética la absorbancia a 340 nm a lo largo de un periodo de 5 minutos (10 s/ciclo), y se estimaron las velocidades a partir de las pendientes de los ajustes lineales con respecto a los datos sin procesar.

5 Ensayo de CE_{50} de glucocinasa:

Para este ensayo, se fijó la concentración de glucosa a 5 mM, mientras que se varió el compuesto de prueba o control a lo largo de una serie de dilución de 3 veces, de 10 puntos y oscilaba normalmente entre una dosis alta de 50 mM y una dosis baja de aproximadamente 2,5 nM. Se ajustó un modelo logístico de cuatro parámetros, estándar (ecuación 1) con respecto a los datos sin procesar (velocidad frente a concentración de compuesto):

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[\frac{C}{x} \right]^D} \quad (1)$$

en la que x es la concentración de compuesto, y es la velocidad estimada, A y B son las asíntotas inferior y superior, respectivamente, C es la CE_{50} y D es la pendiente de Hill. La CE_{50} se define como el punto medio o punto de inflexión entre las asíntotas superior e inferior. Se identificó un compuesto como activador de glucocinasa si estimulaba la actividad de la glucocinasa un 25 por ciento o más por encima de la observada en ausencia del compuesto.

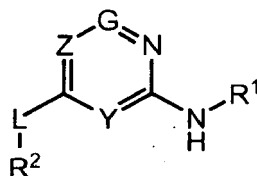
20 Ensayo de $S_{0,5}$ de glucosa:

Para este ensayo, se fijó la concentración de compuesto de prueba o control a o cerca de una concentración de saturación, si es posible, normalmente 50 μ M, mientras que se varió la concentración de glucosa a lo largo de una serie de dilución de 2 veces, de 10 puntos que oscilaba entre 80 y aproximadamente 0,16 mM. Se empleó el mismo modelo logístico de cuatro parámetros utilizado para el ensayo de CE_{50} (ecuación 1) para estimar los parámetros cinéticos relevantes; en este ensayo, las definiciones para las variables y los parámetros son similares excepto que x representa la concentración de glucosa, B es la velocidad a glucosa en saturación (V_m), C es la $S_{0,5}$ para glucosa (la concentración de glucosa a $V_m/2$) y D es el coeficiente de Hill. La $S_{0,5}$ para los compuestos de los ejemplos 1-11, 14, 16, 18-19, 21, 25-2932-58, 60-63, 65-87, 89-90, 92-202 está en el intervalo de 1,5 y 7,5 mM. Para determinados compuestos de la invención, la $S_{0,5}$ está en el intervalo de 1,5 y 4,0 mM.

Las expresiones “comprenden”, “que comprende”, “incluyen”, “que incluye” e “incluye” cuando se utilizan en esta memoria descriptiva y en las siguientes reivindicaciones pretenden especificar la presencia de características, números enteros, componentes o etapas establecidos, pero no descartan la presencia o adición de una o más otras características, números enteros, componentes, etapas o grupos de los mismos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de la fórmula I



I

y sus sales, en el que:

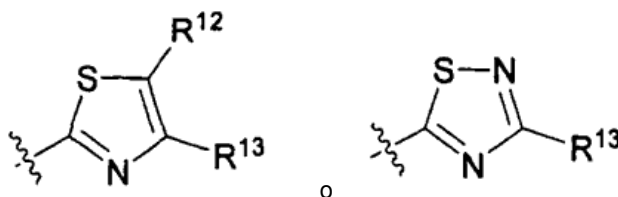
L es O, S, S(=O), S(=O)₂, NR¹⁴, CR¹⁴R¹⁵ o C(=O);

Y es CH;

G es CH o CCl;

Z es CR³;

R¹ es un anillo de heteroarilo representado por la fórmula



R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con oxo, en el que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y además están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, O(CH₂)_nC(=O)OR⁶, O(CH₂)_nC(=O)NR⁶R⁷, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶, NO₂, y en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸ y V_n-S(O)₂R⁸;

R³ es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, OC(=O)NR⁶R⁷, OC(=S)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ o S(O)₂NR⁶R⁷, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸ y V_n-S(O)₂NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, OR⁸, NR⁸R⁹, C(=O)NR⁸R⁹, C(=O)R⁸ o C(=O)OR⁸, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con C(O)O-(alquilo C₁-C₆), V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸ y V_n-S(O)₂NR⁸R⁹;

o R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, $V_n-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, alquilo, alquenilo y alquinilo;

R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a , $V_n-NR^aR^b$, $V_n-C(=O)OR^a$, $V_n-C(=O)NR^aR^b$ y $V_n-NR^aC(=O)R^b$,

o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a y V_n-CN ,

o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a y V_n-CN ;

R^{12} es H;

R^{13} es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$ o $S(O)_2R^6$, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo, en el que dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más oxo;

R^{14} y R^{15} son independientemente H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH, O-(alquilo C_1-C_4) o NH_2 ;

R^a y R^b son independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo o V_n -heteroarilo, en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más OH;

V es alquileno que presenta desde 1 hasta 12 carbonos, o alquenileno o alquinileno que presenta cada uno desde 2 hasta 12 carbonos, en el que dichos alquileno, alquenileno o alquinileno están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, OR^8 , $C(=O)OR^8$, $OC(=O)R^8$, $C(=O)NR^8R^9$, NR^8R^9 y $NR^8C(=O)R^9$; y

n es 0 ó 1.

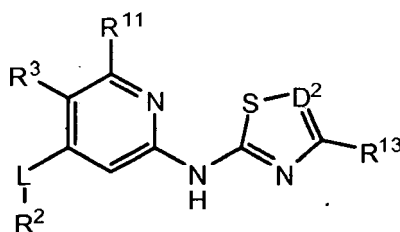
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, en el que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y además están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $O(CH_2)_nC(=O)OR^6$, $O(CH_2)_nC(=O)NR^6R^7$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$ y $S(O)_2R^6$, y en el que dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)R^8$, $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, V_n-SR^8 , $V_n-S(O)R^8$ y $V_n-S(O)_2R^8$; y

R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, OR^8 , NR^8R^9 , $C(=O)NR^8R^9$, $C(=O)R^8$ o $C(=O)OR^8$, en el que dichos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)R^8$, $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, V_n-SR^8 , $V_n-S(O)R^8$, $V_n-S(O)_2R^8$ y $V_n-S(O)_2NR^8R^9$,

o R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, $V_n-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, alquilo, alqueno y alquino.

3. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la fórmula Ia



Ia

en el que:

L es O, S, SO, SO₂, CHOH, C(O), o CH₂;

D² es CR¹² o N;

R^2 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con oxo, en el que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y además están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, O(CH₂)_nC(=O)OR⁶, C(=O)NR⁶R⁷ y NO₂;

R^3 es H, Br, OR⁶, SR⁶, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R⁶, heteroarilo, o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n -arilo, V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$ y $V_n-NR^8R^9$;

R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo, en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n -heterociclilo [sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo C₁-C₆)], V_n -heteroarilo, $V_n-C(=O)OR^8$,

o R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de nitrógeno de anillo adicionales, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆;

R^8 , R^9 y R^{10} son independientemente H o alquilo;

R^{11} es H o Cl;

R^{12} es H;

R^{13} es H, alquilo C₁-C₆ (sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n-OR^8 o $V_n-C(=O)OR^8$), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, o heteroarilo (sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆),

cada V es independientemente alqueno que presenta desde 1 hasta 4 carbonos o alqueno que presenta desde 2 hasta 4 carbonos; y

cada n es independientemente 0 ó 1.

4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^{13} se selecciona de H, CF_3 , alquilo C_1-C_6 [sustituido opcionalmente con V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$ o V_n -arilo], cicloalquilo C_3-C_6 , un heterociclilo de 5-6 miembros que presenta un átomo de oxígeno de anillo, heteroarilo y CO_2R^6 .

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{13} es H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, CF_3 , ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2Me$, $-(CH_2)CO_2Et$, CH_2CH_2Ph , fenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-tienilo, 2-tetrahidrofuranilo o CO_2Et .

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es

(i) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de F, Cl, CN, alquilo C_1-C_6 (sustituido opcionalmente con OH), CF_3 , OR^6 , CO_2R^6 , $O(CH_2)_nC(=O)OR^6$ y $C(=O)NR^6R^7$;

(ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que presenta 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de N y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O), en el que dicho heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de NO_2 , Cl, Br, CN, CF_3 y alquilo C_1-C_6 ;

(iii) un anillo azacíclico de 5 miembros parcialmente insaturado sustituido opcionalmente con oxo;

(iv) un anillo de heteroarilo de 9-10 miembros que presenta un átomo de nitrógeno y que presenta opcionalmente de 1 a 2 heteroátomos de anillo adicionales seleccionados independientemente de N, O y S y sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o un anillo heterocíclico bicíclico de 10 miembros parcialmente insaturado que presenta 1-3 átomos de nitrógeno y sustituido opcionalmente con $C(O)O-tBu$; o

(v) un anillo de cicloalquilo de 5-6 miembros sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 .

7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^2 es

(i) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de Cl, F, CN, Me, iPr, CF_3 , $-OCH_3$, $-OH$, $-OCH_2CH_2OH$,

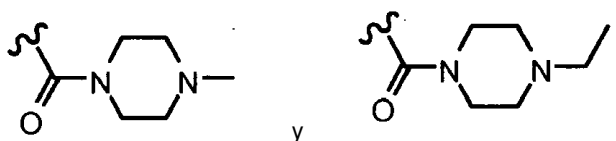
$-CH_2OH$, $-OCH_2CO_2H$, $-OCH_2CO_2(t-Bu)$, $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2H$,

$-C(O)NHCH_2CH_2NMe_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$,

$-C(O)N(Me)CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$,

$-C(O)NH(CH_2)_3(N\text{-morfolinilo})$, $-C(O)(N\text{-pirrolidinilo})$,

$-C(O)NHCH_2CH_2(\text{imidazolilo})$, $-OCH_2C(O)OC(CH_3)_2$, $-OCH_2C(O)OH$,



(ii) 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-imidazolilo, 3-furilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo o 2-oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados independientemente de NO_2 , Cl, Br, CN, CF_3 y alquilo C_1-C_6 ;

(iii) 1H-pirazol-5(4H)-ona;

(iv) quinolilo, isoxazolo[5,4-b]piridilo, tienopiridilo, pirazolopirimidilo o 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o $-C(O)O(t-Bu)$;

(v) ciclohexilo o ciclopentilo sustituido opcionalmente con metilo.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^3 es H, Br, OR^6 , SR^6 , $C(O)OR^6$, $C(O)NR^6R^7$, $C(O)R^6$, un grupo heteroarilo de 5-6 miembros que presenta al menos un átomo de nitrógeno de anillo, o un grupo alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con $V_n-CO_2R^8$, V_n-OR^8 , $V_n-NR^8R^9$ o V_n-Ar .

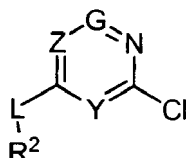
9. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su utilización en terapia.

5 11. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o una afección que resulta de la infraactividad de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa.

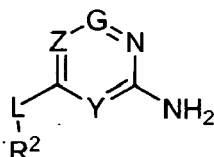
12. Procedimiento de preparación de un compuesto según la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento:

10 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



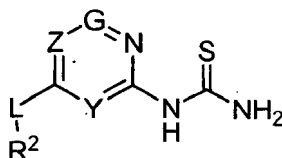
con un compuesto de fórmula R^1NH_2 en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico; o

15 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



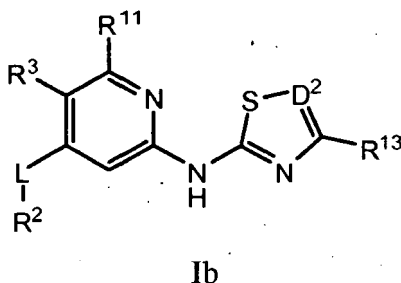
20 con un compuesto de fórmula R^1-X , en la que X es Cl o Br, en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



25 con un compuesto de fórmula $R^{13}COCHR^{12}X^1$, en la que X^1 es un grupo saliente, en presencia de una base.

30 13. Compuesto de fórmula Ib:



y sus sales, en el que:

35 L es O, S, SO, SO₂, CHOH, C(O), o CH₂;

D² es CR¹² o N;

40 R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado (sustituido opcionalmente con oxo), en el que dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y además están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados

independientemente de alquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, O(CH₂)_nC(=O)OR⁶, C(=O)NR⁶R⁷ y NO₂;

R³ es H, Br, OR⁶, SR⁶, C(O)OR⁶, C(O)NR⁶R⁷, C(O)R⁶, heteroarilo o alquilo C₁-C₆ sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n-arilo, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸ y V_n-NR⁸R⁹;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, o heteroarilo, en el que dicho alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n-heterociclilo [sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo C₁-C₆)], V_n-heteroarilo, V_n-C(=O)OR⁸,

o R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, en el que dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de nitrógeno de anillo adicionales, en el que dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₆;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son independientemente H o alquilo;

R¹¹ es H o Cl;

R¹² es H, alquilo C₁-C₆ (sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de V_n-OR⁸ o V_n-C(=O)OR⁸), cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo (sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆);

R¹³ es N-(alcanoil C1-6)piperidin-4-ilo;

cada V es independientemente alquileo que presenta desde 1 hasta 4 carbonos o alquenileno que presenta desde 2 hasta 4 carbonos; y

cada n es independientemente 0 ó 1.

14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que R¹³ es N-acetilpiperidin-4-ilo.

15. Compuesto según la reivindicación 13, en el que:

L es O, S, SO, SO₂, CHOH, C(O) o CH₂;

D² es CR¹² o N;

R² es arilo, 3-piridilo o 8-quinolinilo, en el que dichos arilo, piridilo y quinolinilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C1-6, Cl, CN y C(=O)NR⁶R⁷;

R³ es H, Br, S-arilo, O-arilo, CH₂-arilo, S-heteroarilo, O-heteroarilo o CH₂-heteroarilo, en el que dichas partes de arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo (C1-3), F, Cl, Br, CN, CF₃ y O-(alquilo C1-3);

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo C1-6, -(alquil C1-6)NH₂, -(alquil C1-6)NH(alquilo C1-6), -(alquil C1-6)N(alquilo C1-6)₂, -(alquil C1-6)-heteroarilo y -(alquil C1-6)-heterociclo;

R⁸ y R⁹ son independientemente H o alquilo C1-6;

R¹¹ es H o Cl; y

R¹² es H o alquilo C1-6.

16. Compuesto según la reivindicación 13, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, seleccionado de:

3-(2-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)piridin-4-iloxi)isonicotinonitrilo;

1-(4-(2-(4-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;

1-(4-(2-(4-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;

1-(4-(2-(4-(2,6-dimetilfenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;

1-(4-(2-(4-(2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona; y

3-(2-(3-(1-acetilpiperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-bromopiridin-4-iloxi)-4-cloro-N-(2-(dimetilamino)-etil)benzamida.