

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 550**

51 Int. Cl.:
A61K 31/426 (2006.01) **C07D 417/12** (2006.01)
C07C 237/40 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 231/38 (2006.01)
C07D 233/90 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 263/48 (2006.01)
C07D 277/56 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **00922102 .9**
96 Fecha de presentación: **12.04.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1169038**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2002**

54 Título: **Inhibidores cíclicos de la proteína tirosina quinasa**

30 Prioridad:
15.04.1999 US 129510 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
P.O. BOX 4000
PRINCETON, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
DAS, JAGABANDHU;
PADMANABHA, RAMESH;
CHEN, PING;
NORRIS, DEREK, J.;
DOWEYKO, ARTHUR, M., P.;
BARRISH, JOEL, C. y
WITYAK, JOHN

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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 2 391 550 T3

DESCRIPCIÓN

Inhibidores cíclicos de la proteína tirosina quinasa.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos cíclicos y a sus sales, a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con la proteína tirosina quinasa tales como trastornos inmunológicos y oncológicos, y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos.

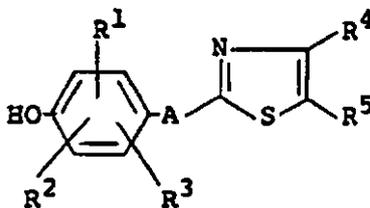
Antecedentes de la invención

10 Las proteínas tirosina quinasa (PTK) son enzimas que, en combinación con el ATP como sustrato, fosforilan los residuos de tirosina en los péptidos y las proteínas. Estas enzimas son elementos clave en la regulación de la señalización celular, incluyendo la proliferación celular y la diferenciación celular. Las PTK comprenden, entre otras, tirosina quinasa receptoras (RPTK), que incluyen miembros de la familia de quinasa del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, HER1 y HER2), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y quinasa que desempeñan un papel en la angiogénesis (Tie-2 y KDR); y, además, tirosina quinasa no receptoras, que incluyen miembros de las familias Syk, JAK y Src (por ejemplo, Src, Fyn, Lyn, Lck y Blk) (véase Bolen, J. B., Rowley, R. B., Spana, C. y Tsygankov, A. Y., "The src family of tyrosine protein kinases in hemopoietic signal transduction", *FASFB J.*, 6, 3403-3409 (1992); Ullrich, A. y Schlessinger, J., "Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity", *Cell*, 61, 203-212 (1990); e Ihle, J. N., "The Janus protein tyrosine kinases in hematopoietic cytokine signaling", *Sem. Immunol.*, 7, 247-254 (1995)).

20 El aumento de la actividad de las PTK ha estado implicado en una variedad de enfermedades proliferativas malignas y no malignas. Además, las PTK desempeñan un papel fundamental en la regulación de las células del sistema inmune. Así pues, los inhibidores de las PTK pueden afectar a una amplia variedad de trastornos oncológicos e inmunológicos. Dichos trastornos se pueden mejorar mediante la inhibición selectiva de una determinada PTK receptora o no receptora, tal como Lck, o debido a la homología entre las clases de PTK, mediante la inhibición de más de una PTK por parte de un inhibidor.

25 Una PTK particularmente interesante es la Lck, que se encuentra en los linfocitos T, en los que participa en la fosforilación de sustratos proteicos clave. Es necesaria para la señalización productiva de receptores antigénicos y la activación celular. En ausencia de la actividad Lck, la cadena ceta del receptor de linfocitos T (TCR) no se fosforila, la quinasa ZAP-70 no se activa y la movilización del Ca^{2+} , esencial para la activación de los linfocitos T, no tiene lugar (véase Weiss, A. y Littman, D. R., "Signal transduction by lymphocyte antigen receptors", *Cell*, 76, 263-274 (1994); Iwashima, M., Irving, B. A., van Oers, N. S. C., Chan, A. C., y Weiss, A., "Sequential interactions of the TCR with two distinct cytoplasmic tyrosine kinases", *Science*, 263, 1136-1139 (1994); y Chan, A. C., Dalton, M., Johnson, R., Kong, G., Wang, T., Thoma, R. y Kurosaki, T., "Activation of ZAP-70 kinase activity by phosphorylation of tyrosine 493 is required for lymphocyte antigen receptor function", *EMBO J.*, 14, 2499-2508 (1995)). Por lo tanto, los inhibidores de Lck son útiles en el tratamiento de trastornos mediados por los linfocitos T tales como enfermedades crónicas con un importante componente de linfocitos T, por ejemplo, artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus, así como enfermedades agudas en las que se sabe que los linfocitos T desempeñan un papel esencial, por ejemplo, reacciones de rechazo agudo a un trasplante y de hipersensibilidad de tipo retardado (DTH).

El documento EP 0 275 312 (A1) describe un derivado de tiazol de fórmula general:



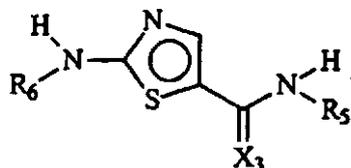
40 en la que R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un grupo alquilo C_1-C_6 , R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 , R^2 y R^3 pueden formar combinadamente un grupo $-(CH_2)_4-$, R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o de halógeno, o un alquilo C_1-C_{20} , fenilo, feniltio, alquiltio C_1-C_6 o alquiltio C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , nitro, alcoxi C_1-C_6 -carbonilalqueno C_2-C_6 , carboxialqueno C_2-C_6 , carbazoilo, carboxilo, carboxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -carbonilo, piperidincarbonilo, N,N -di(alquilo C_1-C_6)-aminocarbonilo, N -fenilaminocarbonilo o grupo hidroxialquilo C_1-C_6 , y A es un grupo imino, un átomo de oxígeno o azufre, o un grupo sulfinito, sulfonilo o alquileo C_1-C_6 , excluyendo los casos en los que R^3 es un átomo de hidrógeno, R^4 es un grupo alquilo C_1-C_6 o fenilo, R^5 es un átomo de hidrógeno y A es un grupo imino; y sus sales.

Resumen de la invención

50 La presente invención se refiere a un compuesto de tiazol de fórmula II o una de sus sales, a dicho compuesto o sal del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína tirosina quinasa y a una

composición farmacéutica que comprende al menos uno de dichos compuestos.

Los compuestos de fórmula II se definen como:



II

en la que:

5 X₃ es oxígeno o azufre;

R₅ es un grupo arilo que está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo y halo;

R₆ es:

arilo o heteroarilo que está sustituido con Z₁, Z₂ y uno o más grupos Z₃, en el que

10 a) dicho arilo está sustituido con al menos un grupo Z₃, en el que Z₃ es -Z₄-NZ₇Z₈, en el que Z₄ es un enlace, Z₇ es hidrógeno o alquilo y Z₈ es alquilo sustituido con heterociclo; o

b) dicho heteroarilo está sustituido con al menos un grupo Z₃, en el que Z₃ es -Z₄-NZ₇Z₈, en el que Z₄ es un enlace, Z₇ es hidrógeno o alquilo y Z₈ es alquilo sustituido con heterociclo; o

c) dicho heteroarilo está sustituido con al menos un grupo Z₃, en el que Z₃ es alquilo;

Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente:

15 (1) hidrógeno o Z₆, en el que Z₆ es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido con uno o más grupos iguales o diferentes (i); o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido con uno o más de los siguientes grupos (2) a (16) de la definición de Z₁, Z₂ y Z₃;

(2) -OH o -OZ₆;

20 (3) -SH o -SZ₆;

(4) -C(O)_qH, -O(O)_qZ₆ o -O-C(O)_qZ₆, en la que q es 1 ó 2;

(5) -SO₃H, -S(O)_qZ₆; o S(O)_qN(Z₉)Z₆;

(6) halo;

(7) ciano;

25 (8) nitro;

(9) -Z₄-NZ₇Z₈;

(10) -Z₄-N(Z₉-Z₅-NZ₇Z₈);

(11) -Z₄-N(Z₁₀)Z₅-Z₆;

(12) -Z₄-N(Z₁₀)-Z₅-H;

30 (13) oxo;

(14) -O-C(O)-Z₆;

(15) dos cualquiera de Z₁, Z₂ y Z₃ pueden ser conjuntamente alquilenilo o alquenileno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos; o

35 (16) dos cualquiera de Z₁, Z₂ y Z₃ pueden ser conjuntamente -O-(CH₂)_r-O-, en el que r es 1 a 5, formando un anillo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

Z₄ y Z₅ son cada uno independientemente:

(1) un enlace simple;

(2) $-\text{Zn-S(O)}_q-\text{Z}_{12}-$;

(3) $-\text{Z}_{11}-\text{C(O)}-\text{Z}_{12}-$;

(4) $-\text{Z}_{11}-\text{C(S)}-\text{Z}_{12}-$;

5 (5) $-\text{Z}_{11}-\text{O}-\text{Z}_{12}-$;

(6) $-\text{Z}_{11}-\text{S}-\text{Z}_{12}-$;

(7) $-\text{Z}_{11}-\text{O}-\text{C(O)}-\text{Z}_{12}-$; o

(8) $-\text{Z}-\text{C(O)}-\text{O}-\text{Z}_{12}-$;

$\text{Z}_7, \text{Z}_8, \text{Z}_9$ y Z_{10} :

10 (1) son cada uno independientemente hidrógeno o Z_6 ;

(2) Z_7 y Z_8 o Z_6 y Z_{10} , pueden ser conjuntamente alquileo o alquenileno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z_1, Z_2 y Z_3 ; o

15 (3) Z_7 o Z_8 , junto con Z_9 , pueden ser alquileo o alquenileno que forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z_1, Z_2 y Z_3 ;

Z_{11} y Z_{12} son cada uno independientemente:

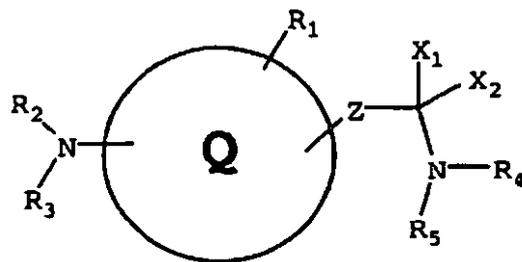
(1) un enlace simple;

(2) alquileo;

20 (3) alquenileno; o

(4) alquinileno.

En la presente memoria, también se describen compuestos cíclicos de la siguiente fórmula I y sales de los mismos para su uso como inhibidores de la proteína tirosina quinasa:



I

25 en la que:

Q es:

(1) un anillo heteroarilo de 5 miembros;

(2) un anillo heteroarilo de 6 miembros; o

(3) un anillo arilo;

30 opcionalmente sustituido con uno o más grupos R_1 ;

Z es:

(1) un enlace simple;

(2) $-\text{R}_{16}\text{C}=\text{CH}-$; o

(3) $-(\text{CH}_2)_m-$, en la que m es 1 a 2;

X_1 y X_2 son cada uno hidrógeno o, juntos, forman =O o =S;

R_1 es:

(1) hidrógeno o R_6 ,

5 en el que R_6 es alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueniilo, cicloalqueniilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con Z_1 , Z_2 y uno o más (preferentemente, uno o dos) grupos Z_3 ;

(2) -OH o -OR₆;

(3) -SH o -SR₆;

(4) -C(O)₂H, -C(O)_qR₆ o -O-C(O)_qR₆, en los que q es 1 ó 2;

10 (5) -SO₃H o -S(O)_qR₆;

(6) halo;

(7) ciano;

(8) nitro;

(9) -Z₄-NR₇R₈;

15 (10) -Z₄-N(R₉)-Z₅-NR₁₀R₁₁;

(11) -Z₄-N(R₁₂)-Z₅-R₆;

(12) -P(O)(O)₂;

R_2 y R_3 son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno o R_6 ;

20 (2) -Z₄-R₆; o

(3) -Z₁₃-NR₇R₈;

R_4 y R_5 :

(1) son cada uno independientemente hidrógeno o R_6 ;

(2) -Z₄-N(R₉)-Z₅-NR₁₀R₁₁;

25 (3) -N(R₉)Z₄R₆; o

(4) junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que no está sustituido o está sustituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 , anillo heterocíclico que, opcionalmente, puede tener condensado al mismo un anillo de benceno no sustituido o sustituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} :

30 (1) son cada uno independientemente hidrógeno o R_6 ;

(2) R_7 y R_8 pueden ser conjuntamente alquilenilo, alqueniilo o heteroalquilo, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros con el átomo de nitrógeno al que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ; o

35 (3) dos cualquiera de R_9 , R_{10} y R_{11} pueden ser conjuntamente alquilenilo o alqueniilo, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

R_{13} es:

(1) ciano;

(2) nitro;

40 (3) -NH₂;

- (4) -NHOalquilo;
 (5) -OH;
 (6) -NHOarilo;
 (7) -NHCOOalquilo;
 5 (8) -NHCOOarilo;
 (9) -NHSO₂alquilo;
 (10) -NHSO₂arilo;
 (11) arilo;
 (12) heteroarilo;
 10 (13) -Oalquilo; o
 (14) -Oarilo;

R₁₄ es:

- (1) -NO₂;
 (2) -COOalquilo; o
 15 (3) -COOarilo;

R₁₅ es:

- (1) hidrógeno;
 (2) alquilo;
 (3) arilo;
 20 (4) arilalquilo; o
 (5) cicloalquilo;

Z₁, Z₂ y Z₃ son cada uno independientemente:

- (1) hidrógeno o Z₆, siendo Z₆ (i) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalqueno, cicloalquenalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido con uno o más grupos iguales o diferentes (i); o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido con uno o más de los siguientes grupos (2) a (16) de la definición de Z₁, Z₂ y Z₃;
 25 (2) -OH o -OZ₆;
 (3) -SH o -SZ₆;
 (4) -C(O)_qH, -C(O)_qZ₆ o -O-C(O)_qZ₆;
 30 (5) -SO₃H, -S(O)_qZ₆; o S(O)_qN(Z₉)Z₆;
 (6) halo;
 (7) ciano;
 (8) nitro;
 (9) -Z₄-NZ₇Z₈;
 35 (10) -Z₄-N(Z₉)-Z₅-NZ₇Z₈;
 (11) -Z₄-N(Z₁₀)-Z₅-Z₆;
 (12) -Z₄-N(Z₁₀)-Z₅-H;
 (13) oxo;

(14) -O-C(O)-Z₆;

(15) dos cualquiera de Z₁, Z₂, y Z₃ pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno que forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos; o

5 (16) dos cualquiera de Z₁, Z₂, y Z₃ pueden ser conjuntamente -O-(CH₂)_r-O-, en el que r es 1 a 5, formando un anillo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

Z₄ y Z₅ son cada uno independientemente:

(1) un enlace simple;

(2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

(3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂;

10 (4) -Z₁₁-C(S)-Z₁₂-;

(5) -Z₁₁-O-Z₁₂-;

(6) -Z₁₁-S-Z₁₂-;

(7) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂ ; o

(8) -Z₁₁-C(O)-O-Z₁₂-;

15 Z₇, Z₈, Z₉ y Z₁₀:

(1) son cada uno independientemente hidrógeno o Z₆;

(2) Z₇ y Z₈ o Z₆ y Z₁₀, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z₁, Z₂ y Z₃; o

20 (3) Z₇ o Z₈, junto con Z₉, pueden ser alquileno o alquenileno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z₁, Z₂ y Z₃;

Z₁₁ y Z₁₂ son cada uno independientemente:

(1) un enlace simple;

25 (2) alquileno;

(3) alquenileno; o

(4) alquinileno; y

Z₁₃ es:

(1) un enlace simple;

30 (2) -Z₁₁-S(O)_q-Z₁₂-;

(3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂;

(4) -Z₁₁-C(S)-Z₁₂-;

(5) -Z₁₁-O-Z₁₂-;

(6) -Z₁₁-S-Z₁₂-;

35 (7) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂-;

(8) -Z₁₁-C(O)-O-Z₁₂-;

(9) -C(NR₁₃)-;

(10) -C(CHR₁₄)-; o

(11) -C(C(R₁₄)₂)-.

Los compuestos de la fórmula I incluyen los compuestos de la invención de fórmula II y sus sales; los compuestos de fórmula I, excepto los compuestos de la invención de fórmula II y sus sales, se describen únicamente a efectos ilustrativos (no según la invención).

Descripción detallada de la invención

- 5 Las siguientes son definiciones de las expresiones y los términos usados en la presente memoria. La definición inicial proporcionada para un grupo o término o expresión en la presente memoria se aplica a ese grupo o término o expresión a lo largo de la presente memoria, individualmente o como parte de otro grupo, a no ser que se indique lo contrario.
- 10 El término "alq" o "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, preferentemente, de 1 a 8 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.
- 15 El término "alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, de 2 a 10, preferentemente, de 2 a 4 átomos de carbono que tienen al menos un enlace doble. Cuando un grupo alquenilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que dicho grupo no esté unido directamente a través de un carbono que tenga un enlace doble.
- El término "alquinilo" se refiere a grupos hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, de 2 a 10, preferentemente, de 2 a 4 átomos de carbono que tienen al menos un enlace triple. Cuando un grupo alquinilo está unido a un átomo de nitrógeno, se prefiere que dicho grupo no esté unido directamente a través de un carbono que tenga un enlace triple.
- 20 El término "alquilenilo" se refiere a un puente de cadena lineal, de 1 a 5 átomos de carbono, conectado mediante enlaces simples (por ejemplo, $-(CH_2)_x-$, en el que x es de 1 a 5), que puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior.
- 25 El término "alquenilenilo" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene uno o dos enlaces dobles que está conectado mediante enlaces simples y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alquenilenilo son $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)_2CH=CH-$ y $-CH(C_2H_5)-CH=CH-$.
- El término "alquinilenilo" se refiere a un puente de cadena lineal de 2 a 5 átomos de carbono que tiene un enlace triple en el mismo, está conectado mediante enlaces simples y puede estar sustituido con 1 a 3 grupos alquilo inferior. Los ejemplos de grupos alquenilenilo son $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-CH(CH_3)-C\equiv C-$ y $-C\equiv C-CH(O_2H_5)CH_2-$.
- 30 Los términos "ar" o "arilo" se refieren a grupos cíclicos aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 6 miembros, bicíclicos de 10 miembros o tricíclicos de 14 miembros) que contienen de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo y antraceno.
- Los términos "cicloalquilo" y "cicloalquenilo" se refieren a grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 12 átomos de carbono.
- Los términos "halógeno" y "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.
- El término "anillo insaturado" incluye anillos parcialmente insaturados y aromáticos.
- 35 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a grupos cíclicos, completamente saturados o insaturados, incluyendo grupos cíclicos aromáticos (es decir "heteroarilo"), por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno
- 40 y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o del sistema de anillos.
- Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo oxazolilo oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo y similares.
- 45 Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.
- 50

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a grupos heterocíclicos aromáticos.

5 Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furilo, tienilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazolilo, triazinilo y similares.

Cuando q es 1 ó 2, " $-C(O)_qH$ " denota $-C(O)-H$ o $-C(O)-OH$; " $-C(O)_qR_6$ " o " $-C(O)_qZ_6$ " denotan, respectivamente, $-C(O)-R_6$ o $-C(O)-OR_6$ o $-C(O)-Z_6$ o $-C(O)-OZ_6$; " $-O-C(O)_qR_6$ " o " $-O-C(O)_qZ_6$ " denotan, respectivamente, $-O-C(O)-R_6$ o $-OC(O)-R_6$ o $-O-C(O)-Z_6$ o $-O-C(O)-OZ_6$; y " $-S(O)_qR_6$ " o " $-S(O)_qZ_6$ " denotan, respectivamente, $-SO-R_6$ o $-SO_2-R_6$ o $-SOZ_6$ o $-SO_2-Z_6$.

10 Los compuestos de la fórmula I pueden, en algunos casos, formar sales. Se entiende que la referencia a un compuesto de la fórmula I, en la presente memoria, incluye una referencia a sus sales, a menos que se indique lo contrario. El término "sal" o "sales", como se emplea en la presente memoria, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Los Zwitteriones (sales internas o interiores) están incluidos dentro del término "sal" o "sales", como se usa en la presente memoria, (y se puede formar, por ejemplo, cuando los sustituyentes R comprenden un resto ácido tal como un grupo carboxilo). También se incluyen en la presente memoria las sales de amonio cuaternario tales como sales de alquilamonio. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque hay otras sales útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación, que se pueden emplear durante una preparación. Las sales de los compuestos de la fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipite o en un medio acuoso seguido de una liofilización.

15 Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinato, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en la presente memoria), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, undecanoatos y similares.

20 Los ejemplos de sales básicas (formadas, por ejemplo, cuando los sustituyentes de R comprenden un resto ácido, tal como un grupo carboxilo) incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitlohexilaminas, hidrabaminas, *N*-metil-D-glucaminas, *N*-metil-D-glucamidas, *t*-butilaminas y sales con ácidos amino tales como arginina, lisina y similares. Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

35 Todos los estereoisómeros de los presentes compuestos, incluyendo las formas enantiomérica y diastereomérica, se contemplan en la presente descripción. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos o con otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración *S* o *R*, según lo definido por las Recomendaciones IUPAC 1974.

40 En la memoria, los grupos y sus sustituyentes se seleccionan para proporcionar fracciones y compuestos estables.

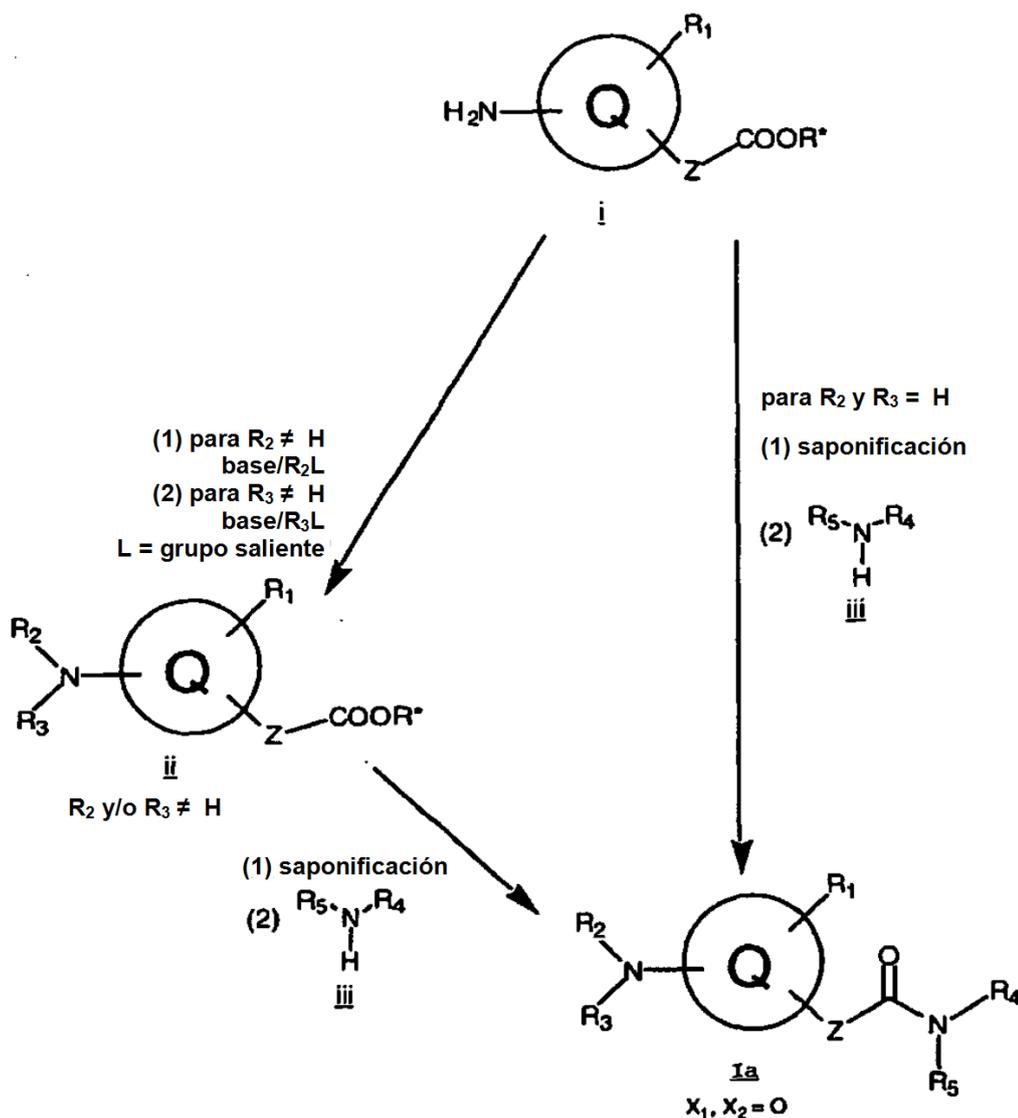
Procedimientos de preparación

45 Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar mediante procedimientos tales como los ilustrados en los siguientes Esquemas A a E e I a XI. Cualquier experto en la técnica puede seleccionar fácilmente los disolventes, las temperaturas, las presiones y otras condiciones de reacción. Los materiales de partida se encuentran disponibles comercialmente o son fácilmente preparados por un experto habitual en la técnica. Los constituyentes de los compuestos son como se definen en otra parte de la memoria o como se definen específicamente en un esquema.

50 Los procedimientos descritos en la presente memoria se pueden llevar a cabo con reactivos y/o materiales de partida en disolución o, alternativamente, cuando sea apropiado, con uno o más reactivos o materiales de partida unidos a un soporte sólido (véase (1) Thompson, L. A., Ellman, J. A., *Chemical Reviews*, 96, 555-600 (1996); (2) Terrett, N. K., Gardner, M., Gordon, D. W., Kobylecki, R. J., Steele, J., *Tetrahedron*, 51, 8135-8173 (1995); (3) Gallop, M. A., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gordon, E. M., "Journal of Medicinal Chemistry", 37, 1233-1251 (1994); (4) Gordon, E. M., Barrett, R. W., Dower, W. J., Fodor, S. P. A., Gallop, M. A., "Journal of

Medicinal Chemistry”, 37, 1385-1401 (1994); (5) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hünnefeld, Lansky, A., Zechel, C., “Angewandte Chemie International Edition in English”, 35, 2288-2337 (1996); (6) Balkenhohl, F., von dem Bussche-Hünnefeld, Lansky, A., Zechel, C., “Angewandte Chemie”, 108, 2436-2487 (1996); y (7) Sofia, M. J., “Drugs Discovery Today”, 1, 27-34 (1996)).

Esquema A



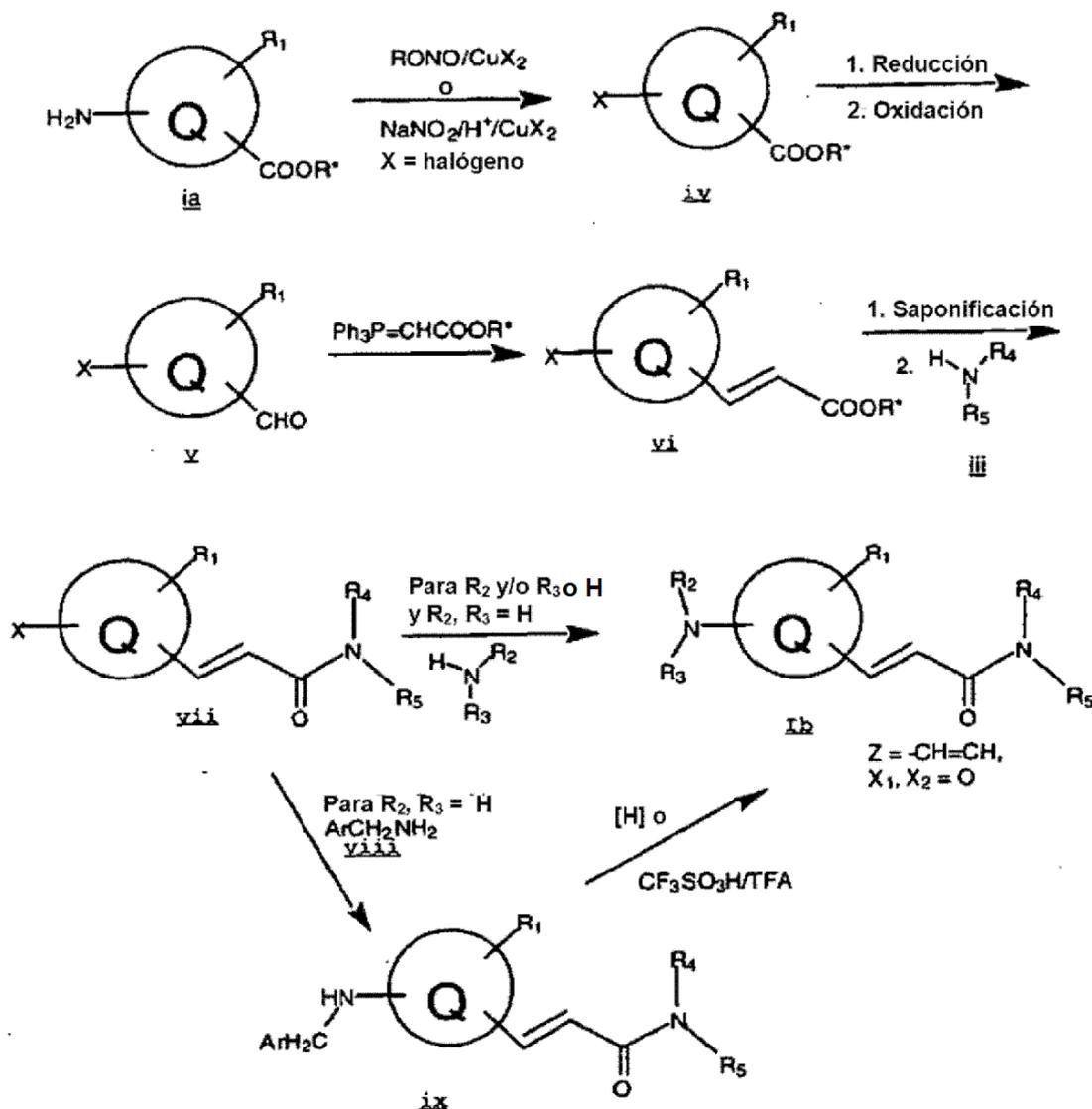
5

10

15

El Esquema A ilustra un procedimiento general para formar un compuesto Ia, que es un compuesto de fórmula I, en la que X_1 y X_2 forman conjuntamente $=O$. Como se muestra en el Esquema A, el compuesto Ia, en el que R_2 y R_3 son hidrógeno, se puede formar mediante saponificación de **i**, (R' es un grupo protector carboxilo, tal como alquilo o arilalquilo) seguida de la reacción con amina **iii** mediante procedimientos conocidos en la técnica. Como alternativa, **i** se puede hacer reaccionar con R_2L , en el que L es un grupo saliente, tal como halógeno (por ejemplo, en porciones equimolares), tras lo que, opcionalmente, se puede hacer reaccionar con R_3L (por ejemplo, en porciones equimolares) para formar **ii**. Como otra alternativa, **i** se puede someter a aminación reductora usando el aldehído o la cetona apropiados para formar **ii**. A continuación, el compuesto **ii** se puede saponificar y se puede hacer reaccionar con amina **iii**, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, para formar Ia, en el que R_2 y/o R_3 son diferentes de hidrógeno.

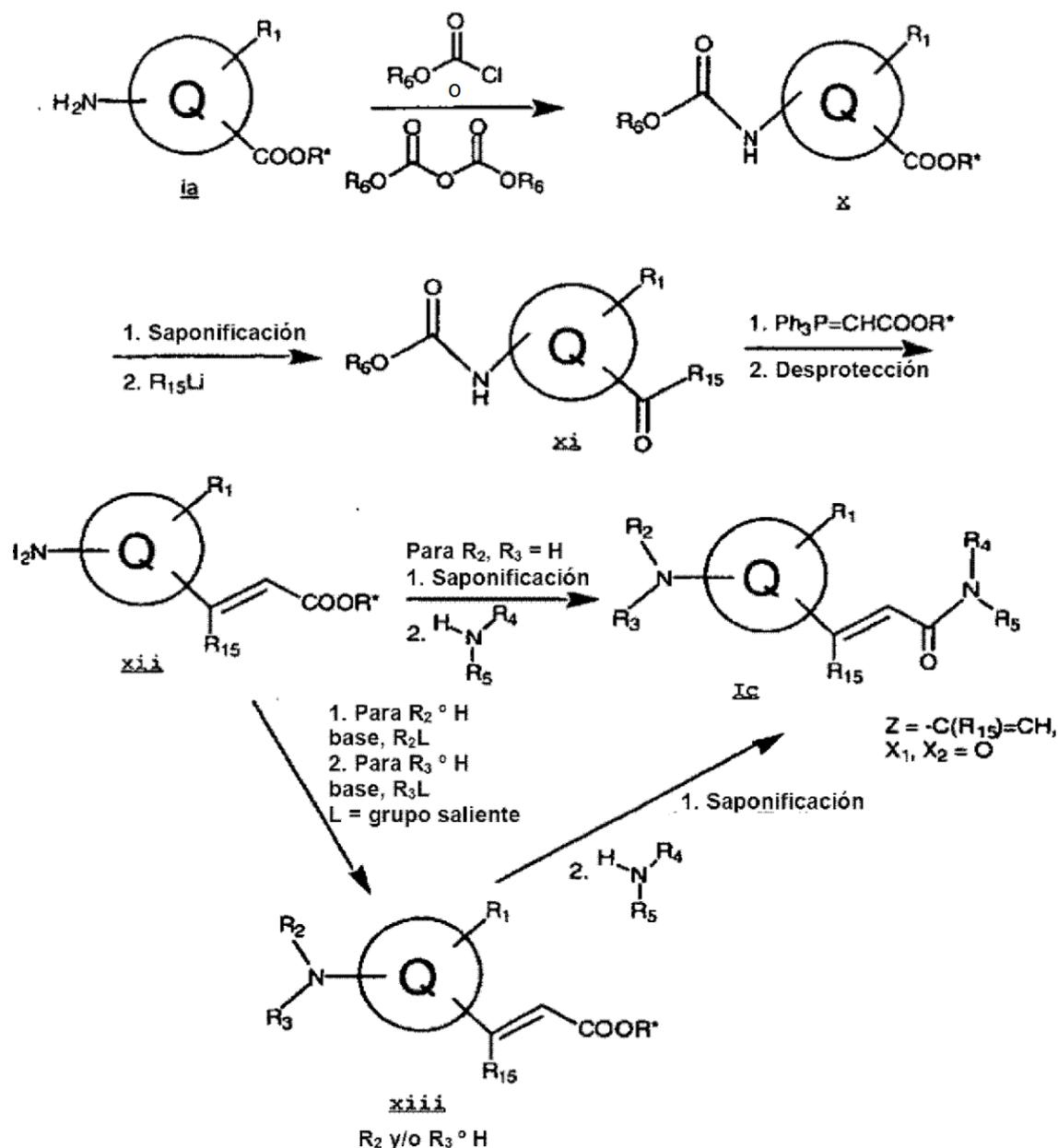
Los procedimientos para preparar los sustituyentes preferidos en los compuestos I se ilustran en los siguientes Esquemas I a XI.

Esquema B

El Esquema B ilustra un procedimiento general para formar un compuesto Ib, que es un compuesto de fórmula I, en la que Z es $-\text{CH}=\text{CH}-$, y X_1 y X_2 , conjuntamente, forman $=\text{O}$. Como se muestra en el Esquema B, se puede preparar un compuesto 2-halo **iv** haciendo reaccionar un compuesto 2-amino **ia**, sustituido apropiadamente, con haluro de cobre (II) y un nitrito de alquilo, tal como nitrito de *tert*-butilo en un disolvente aprótico, tal como acetonitrilo, para formar compuesto 2-halo **iv** (véase *J. Het. Chem.* 22, 1621 (1985)). El compuesto **iv** se puede reducir con un agente reductor, tal como borohidruro de sodio en etanol o tetrahidrofurano acuoso para formar un alcohol, que se puede oxidar con un agente oxidante, tal como clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio para formar aldehído **v**. El compuesto **v** se puede hacer reaccionar con un acetato de alquil(trifenilfosforilideno) para formar caboxilato **vi**. El compuesto **vi** se puede saponificar y luego hacer reaccionar con una amina **iii** mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para formar **vii**. El compuesto **vii** se puede hacer reaccionar con una amina $\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}$ para formar Ib, en el que Z es $-\text{CH}=\text{CH}-$ y X_1, X_2 , conjuntamente, forman $=\text{O}$. Como alternativa, los compuestos de la fórmula Ib, en la que R_2 y R_3 son H, se pueden formar haciendo reaccionar un compuesto **vii** con una bencilamina sustituida apropiadamente, tal como 4-metilbencilamina, para formar el compuesto **ix**, que se puede hidrogenar o tratar con un ácido, tal como ácido trifluorometanosulfónico y ácido trifluoroacético en presencia de anisol, para formar Ib, en el que R_2 y R_3 son hidrógeno.

Los procedimientos para preparar los sustituyentes preferidos en los compuestos I se ilustran en los siguientes Esquemas I a XI.

Esquema C

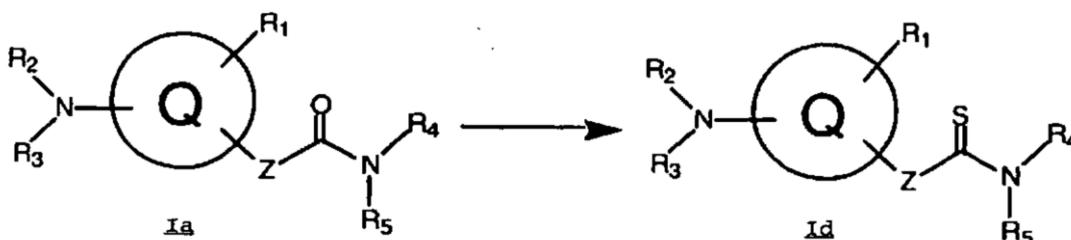


El Esquema C ilustra un procedimiento general para formar un compuesto Ic, que es un compuesto de fórmula I, en la que Z es $-R_{15}C=CH-$ y X_1 y X_2 , conjuntamente, forman $=O$. Como se muestra en el Esquema C, se puede hacer reaccionar un compuesto 2-amino Ia con un cloroformato o bicarbonato para formar x, que se puede saponificar y tratar con un reactivo de organolitio para formar un compuesto xi. El compuesto xi se puede hacer reaccionar con un acetato de alquil(trifenilfosforilideno), tras lo que se desprotege el grupo protector carbamato para formar xii. Como alternativa, el compuesto Ic, en el que R_2 y R_3 son hidrógeno, se puede formar mediante saponificación de xii, seguida de la reacción con una amina R_4R_5NH mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Como alternativa, el compuesto xii se puede hacer reaccionar con R_2L , en el que L es un grupo saliente, tal como halógeno (por ejemplo, en porciones equimolares), tras lo que, opcionalmente, se puede hacer reaccionar con R_3L (por ejemplo, en porciones equimolares) para formar xiii, que se puede saponificar y hacer reaccionar con una amina

R_4R_5NH mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, para formar la, en la que R_2 y/o R_3 son diferentes de hidrógeno.

Los procedimientos para preparar los sustituyentes preferidos en los compuestos I se ilustran en los siguientes Esquemas I a XI.

Esquema D

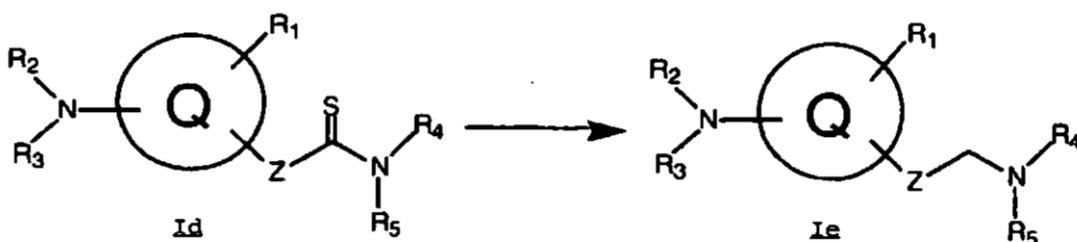


5

El Esquema D ilustra un procedimiento general para formar un compuesto Id, que es un compuesto de fórmula I, en la que X_1 y X_2 , conjuntamente, forman $=S$. Los compuestos de la fórmula Ia obtenidos en el Esquema A se pueden convertir en la tioamida Id correspondiente usando un reactivo, tal como el reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiazol-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro (véase *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 87, 223 (1978))).

10 Los procedimientos para preparar los sustituyentes preferidos en los compuestos I se ilustran en los siguientes Esquema I a XI.

Esquema E

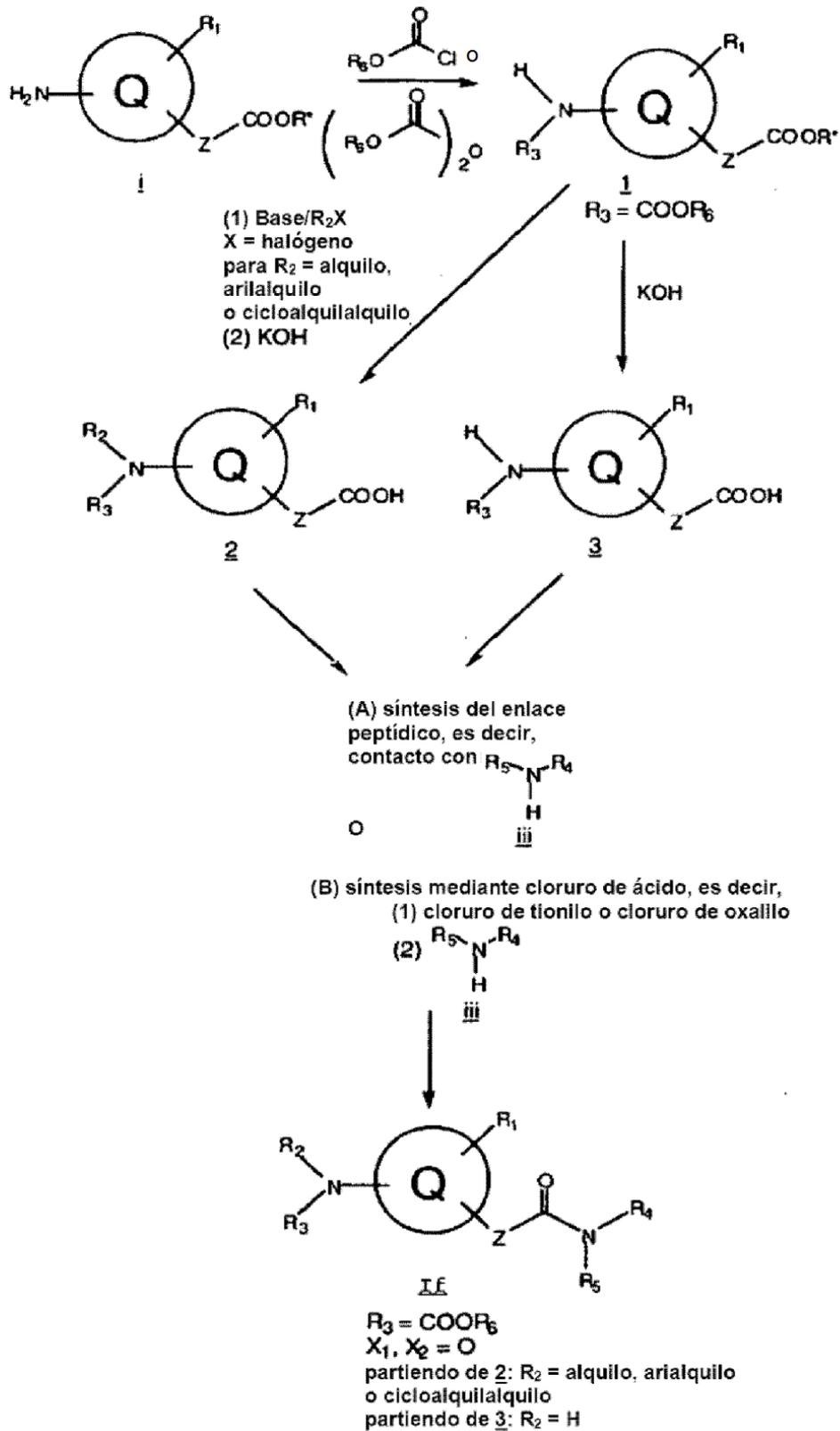


15

El Esquema E ilustra un procedimiento general para formar un compuesto Ie, que es un compuesto de fórmula I, en la que X_1 y X_2 son cada uno hidrógeno. Como se muestra en el Esquema E, el compuesto de fórmula Id obtenido en el Esquema D se puede convertir en la amina Ie correspondiente mediante reducción, por ejemplo, mediante la reacción con níquel Raney.

Los procedimientos para preparar los sustituyentes preferidos en los compuestos I se ilustran en los siguientes Esquemas I a XI.

Esquema I



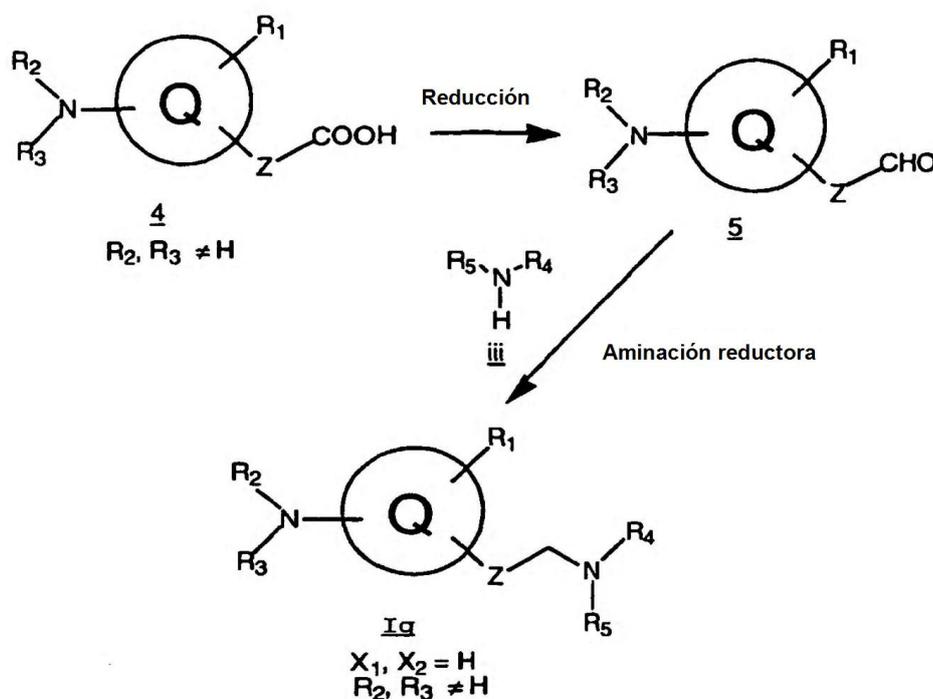
Como se muestra en el Esquema I, se puede hacer reaccionar el carboxilato i con un cloroforniato o bicarbonato para formar 1. El compuesto 1 se puede tratar con una base, tal como hidruro de sodio, hexametildisilazida de

sodio/potasio o diisopropilamida de litio (LDA) y un agente alquilante R_2X , en el que X es halógeno y R_2 es preferentemente alquilo, arilalquilo o cicloalquilo y, luego, saponificar con una base acuosa, tal como hidróxido de potasio para dar 2. Alternativamente, 1 se puede someter a aminación reductora usando la cetona o el aldehído apropiado y saponificarlo con una base acuosa, tal como hidróxido de potasio para dar 2. Alternativamente, el compuesto 1, se puede simplemente saponificar con una base acuosa, tal como hidróxido de potasio para dar 3, en el que R_2 es hidrógeno.

El ácido 2 se puede hacer reaccionar con una amina iii usando condiciones de reacción ampliamente conocidas en la técnica de síntesis de enlaces peptídicos (véase, por ejemplo, Bodanszky y Bodanszky, *The Practice of Peptide Chemistry*, Springer-Verlag, 1984; Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag, 1984) para dar el compuesto Id, que es un compuesto de fórmula I, en la que X_1 y X_2 , conjuntamente, forman =O, R_3 es $COOR_6$, y debido a que 2 es el material de partida, R_2 es preferentemente alquilo, arilalquilo o cicloalquilo. Por ejemplo, los reactivos que activan el grupo carboxilo de 2 para una reacción con la amina iv incluyen cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (cloruro BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamin)fosfonio (reactivo BOP), hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (HATU) y carbodiimidas, tales como dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o 3-etil-3'-(dimetilamino)propilcarbodiimida (EDCI), bien solos o en combinación con un hidroxibenzotriazol. Como alternativa, se puede aislar el éster intermedio activado, y luego tratarlo con la amina iv apropiada en un disolvente no prótico, tal como tetrahidrofurano (THF) o dimetilformamida (DMF) en presencia de una base, por ejemplo, una base orgánica tal como hexametildisilazida de sodio/potasio, trietilamina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), o una base inorgánica tal como carbonato de sodio, potasio o cesio, o hidruro de sodio o potasio. Alternativamente, el haluro de ácido de 2 se puede preparar, por ejemplo, mediante la reacción con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, seguida de una reacción posterior con amina iii para proporcionar un compuesto If, que es un compuesto de fórmula I, en la que R_3 es $COOR_6$, X_1 y X_2 , conjuntamente, forman =O y R_2 es alquilo, arilalquilo o cicloalquilo.

Se pueden usar reacciones similares a las empleadas anteriormente para la conversión de 2 en If para convertir 3 en If, en el que R_3 es $COOR_6$, X_1 y X_2 , conjuntamente, forman =O y R_2 es hidrógeno.

Esquema II

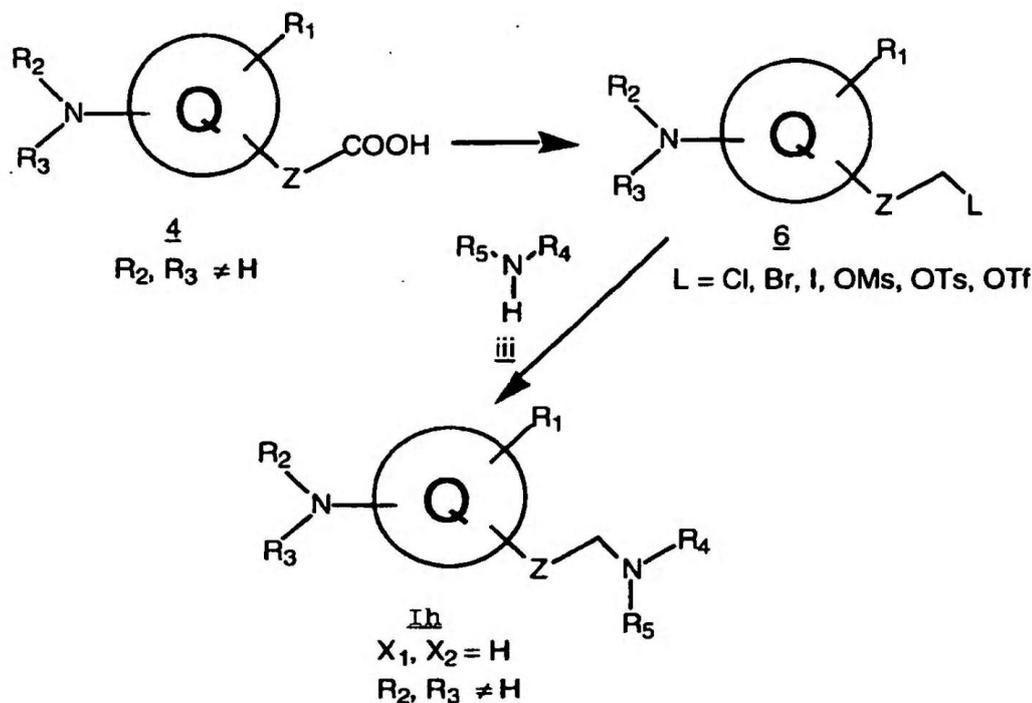


Como se muestra en el Esquema II, el ácido 4, en el que R_2 y R_3 no son hidrógeno y se seleccionan de modo que el hidrógeno al que están unidos no sea básico, se reduce al aldehído 5 mediante procedimientos ampliamente

conocidos en la técnica (Véase March, "Advanced Organic Chemistry", Wiley, 1985). Por ejemplo, el ácido 4 se puede convertir en su éster correspondiente, tras lo que se reduce con hidruro de diisobutilaluminio. Como alternativa, el ácido 4 se puede reducir al alcohol primario correspondiente, por ejemplo, mediante tratamiento con borano/THF, LiAlH₄ o por medio de una reducción de un anhídrido mixto, seguida de una oxidación posterior en el aldehído 5 usando Cr (VI) (por ejemplo, clorocromato de piridinio, "PCC") o en condiciones de Swern o Moffatt (por ejemplo, (COCl)₂/dimetilsulfóxido). El ácido inicial 4 se puede obtener, por ejemplo, mediante la saponificación de ii.

Una aminación reductora (véase Hudlicky, "Reductions in Organic Chemistry", Wiley, 1984) del aldehído 5 con amina iii en presencia de un agente reductor, tal como NaBH₃CN, NaBH(OAc)₃ (Ac = acetilo) o hidrógeno, y un catalizador de paladio, produce el compuesto de amina Ig, que es un compuesto de fórmula I en la que X₁ y X₂ son cada uno hidrógeno, y R₂ y R₃ no son hidrógeno.

Esquema III

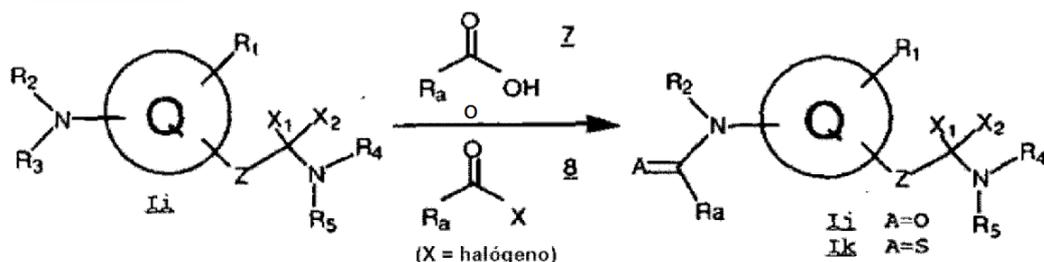


Como se muestra en el Esquema III, la reducción del ácido 4 en un alcohol primario (por ejemplo, mediante un tratamiento con borano/tetrahidrofurano, LiAlH₄ o mediante la reducción de un anhídrido mixto), seguida de una conversión mediante procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, "March, Advanced Organic Chemistry", Wiley, 1985), proporciona 6 que contiene un grupo saliente, tal como un haluro, tosilato (OTs), mesilato (OMs) o triflato (OTf). Los grupos R₂ y R₃ se seleccionan de manera que el nitrógeno resultante al que están unidos no sea básico. A continuación, se puede convertir el compuesto 6 en el compuesto Ig, que es un compuesto de fórmula I, en el que X₁ y X₂ son cada uno hidrógeno, y R₂ y R₃ no son hidrógeno, mediante una reacción de desplazamiento con amina iii, preferentemente, en la que la amina iii se usa en exceso.

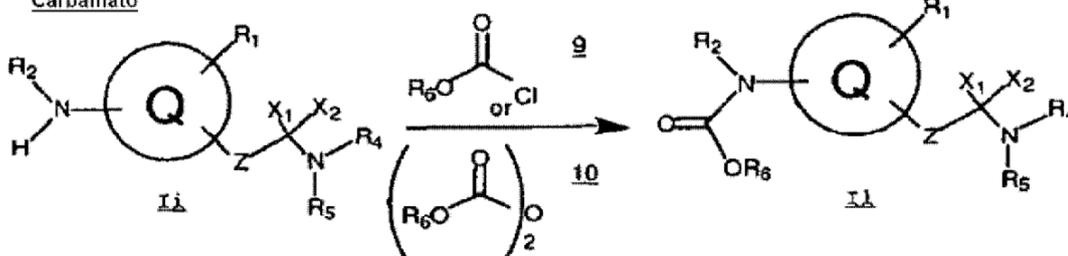
20

Esquema IV

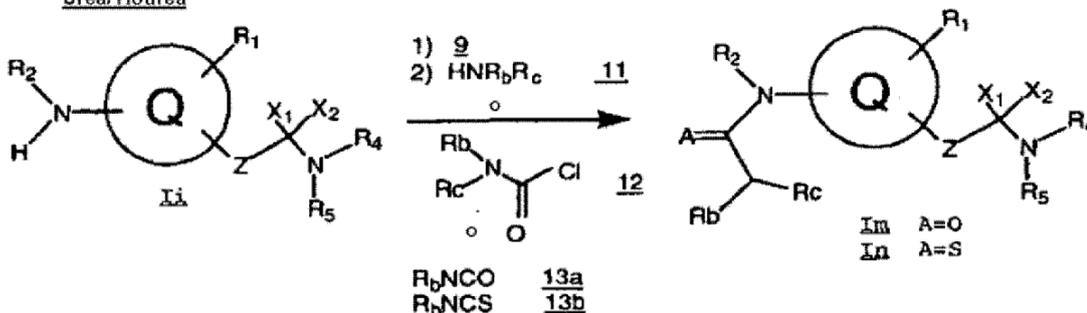
R₂ = cualquier grupo según lo definido
 R₃ = acilo o tioacilo
Amida/Tioamida



Carbamato



Urea/Tiourea



[X₁, X₂ ≠ H]

5 El Esquema IV ilustra procedimientos que se pueden usar para la preparación de los compuestos Ij, Ik, II, Im e In. Ij, Ik, II, Im e In son compuestos de fórmula I, en la que R₂ es cualquier grupo definido, R₃ es un grupo acilo o tioacilo, X₁ y X₂ no son hidrógeno, y R₁ no es una amina primaria ni secundaria. Ij, Ik, II, Im e In tienen otros sustituyentes particulares que son específicos de este esquema y de los siguientes. El compuesto inicial Ii se puede preparar mediante procedimientos adecuados descritos en los Esquemas A y D.

10 La amida Ij se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de amina Ii con un ácido carboxílico 7 en presencia de reactivos que activan el grupo carboxilo para una reacción según lo descrito anteriormente, por ejemplo, un reactivo BOP, HATU y carbodiimidias tales como DCC o EDCI, bien solos o en combinación con un hidroxibenzotriazol. Como alternativa, el haluro de ácido 8 se puede hacer reaccionar con un compuesto de amina Ii en presencia de un barredor de ácidos tal como diisopropiletilamina. La tioamida Ik correspondiente se puede preparar mediante el tratamiento de una amida Ii (en la que X₁, X₂ ≠ O) con reactivo de Lawesson, como se ha descrito anteriormente.

15 El carbamato II se puede preparar mediante un tratamiento con un compuesto de amina Ii con un cloroformiato 9 o dicarbonato 10, en presencia de un barredor de ácidos, tal como diisopropiletilamina.

La urea Im se puede preparar mediante un tratamiento con un compuesto de amina Ii con cualquiera de: 1) un cloroformiato 9, tal como fenilcloroformiato, seguido de la reacción con una amina 11; 2) un cloruro de carbamoilo 12

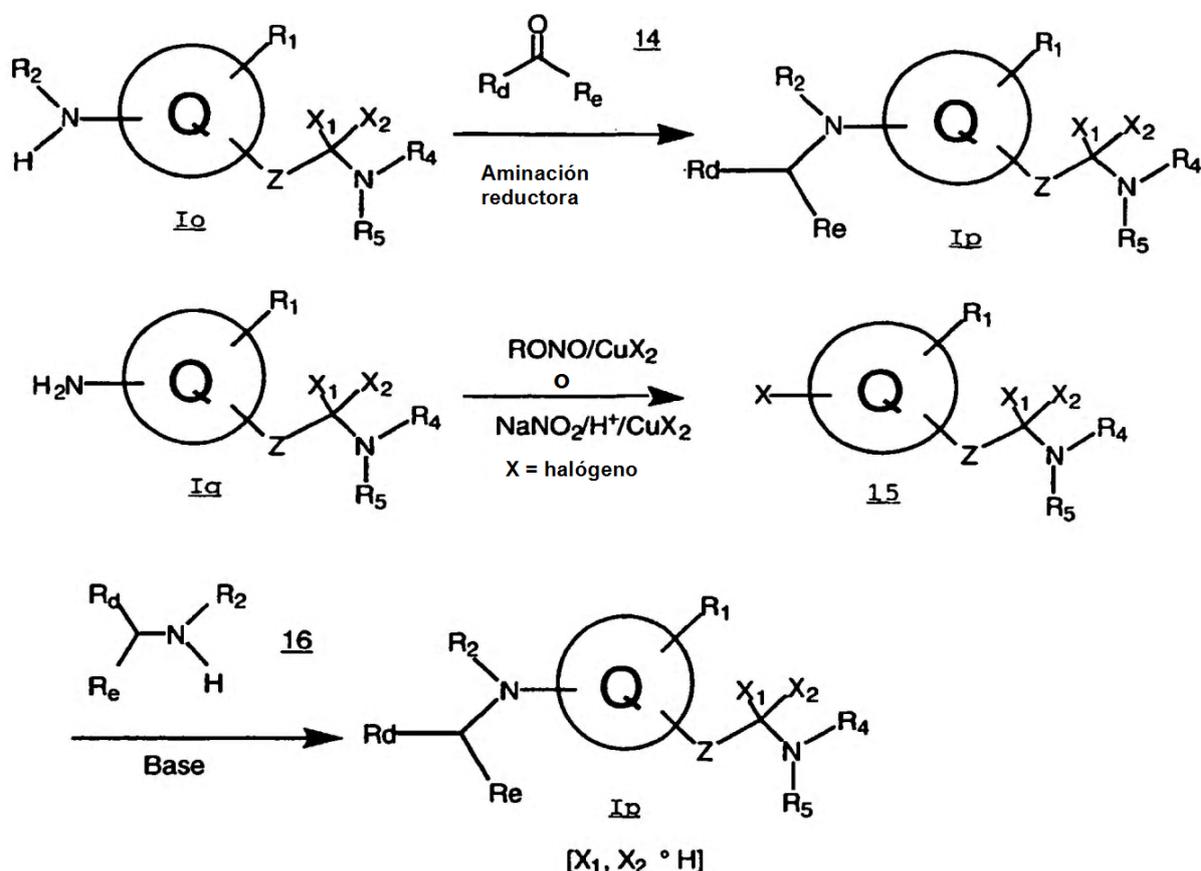
en presencia de un barredor de ácidos, tal como diisopropiletilamina; o 3) la reacción con un isocianato **13a** (en el que R_c en $Im=H$). La tiourea correspondiente **1n** se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de amina **1i** con un tioisocianato **13b**.

- 5 R_a se selecciona de los grupos incluidos en la definición de R_6 , de modo que el grupo $-C(=A)-R_a$ es un grupo acilo o tioacilo dentro de la definición de R_3 . R_b y R_c se seleccionan de los grupos incluidos en las definiciones de R_7 y R_8 , de manera que el grupo $-C(=A)-N(R_b)(R_c)$ es un grupo acilo o tioacilo dentro de la definición de R_3 .

Esquema V

R_2 = cualquier grupo según lo definido distinto de acilo

R_3 = alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo o heterociclo saturado



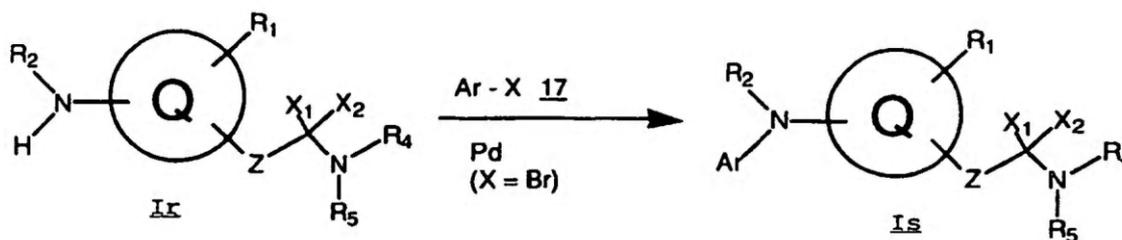
- 10 El Esquema V ilustra un procedimiento que se puede usar para la preparación de **1p**, que es un compuesto de fórmula I, en la que R_2 es cualquier grupo según lo definido diferente de acilo, y que se selecciona de modo que el nitrógeno al que está unido sea básico, R_3 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilalquilo, aralquilo o heterociclo saturado, y X_1 y X_2 no son hidrógeno. Los compuestos iniciales **1o** e **1q** se pueden preparar mediante procedimientos adecuados descritos en los Esquemas A y D.

- 15 Como se muestra en el Esquema V, el compuesto de amina **1o** se hace reaccionar con aldehído o cetona **14** en condiciones de aminación reductora descritas anteriormente, para dar la amina **1p**. El compuesto **1p** también se puede preparar mediante el tratamiento de un compuesto de amina **1q**, en el que R_2 y R_3 son hidrógeno, con nitrito de *t*-butilo o nitrito de sodio en presencia de un haluro de cobre (II) para dar el compuesto **15** sustituido con halo, seguido del desplazamiento con amina **16** en presencia de una base, tal como hidruro de sodio o potasio o similar (véase Lee *et al.*, *J. Heterocyclic Chemistry*, 22, 1621 (1985)).

R_d y R_e se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, cicloalquilo o cicloalqueno, o conjuntamente son alquilenos o alquilenos que forman un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros, de manera que el grupo $-CH(R_d)(R_e)$ es un grupo dentro de la definición de R_3 .

Esquema VI

R_2 = cualquier grupo según lo definido distinto de acilo
 R_3 = arilo, heteroarilo



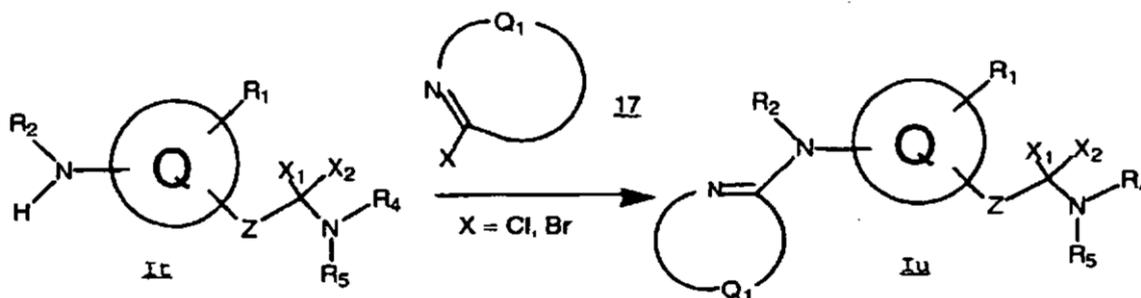
5

Como se muestra en el Esquema VI, cuando R_2 es cualquier grupo según lo definido diferente de acilo, y se selecciona de modo que el nitrógeno al que está unido es básico, R_3 es arilo o heteroarilo, y X_1 y X_2 no son hidrógeno, el compuesto de amina Ir se puede hacer reaccionar con un grupo haloheteroaromático o halofenilo **17** en presencia de un catalizador de paladio (0) (véase *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 7215 (1996)) para dar la amina Is, que es un compuesto de fórmula I que tiene los sustituyentes particulares descritos en el presente esquema. El compuesto inicial Ir se puede preparar mediante procedimientos adecuados descritos en los Esquemas A y D.

10

Esquema VII

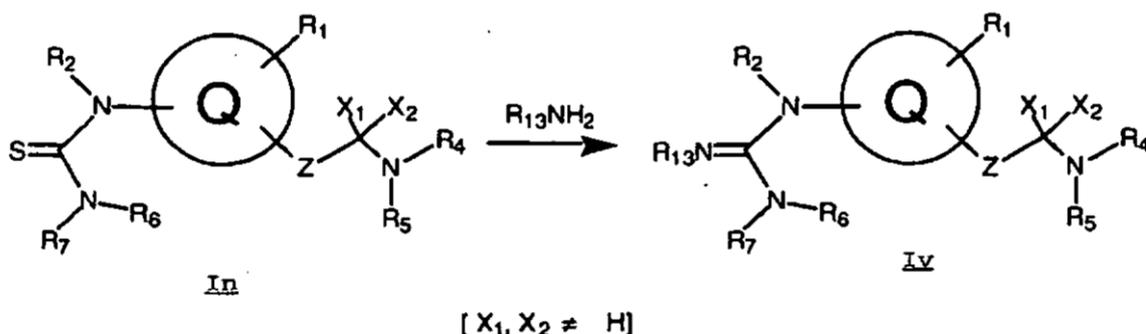
R_2 = cualquier grupo según lo definido
 R_3 = heteroarilo



Como se muestra en el Esquema VII, cuando R_2 es cualquier grupo según lo definido y R_3 es un grupo heteroaromático, se puede hacer reaccionar el compuesto de amina It, en presencia de una base si es necesario, con un compuesto heteroaromático 2-halosustituido **17**, en el que Q_1 , conjuntamente con los átomos a los que está unido, forma un grupo heteroaromático monocíclico de 5 ó 6 miembros o bicíclico de 10 a 12 miembros (de manera que forma 2-cloropiridina o 2-cloropirimidina) para dar la amina Iu, en la que Iu es un compuesto de fórmula I que tiene los sustituyentes particulares descritos en el presente esquema. El compuesto inicial It se puede preparar mediante procedimientos adecuados descritos en los Esquemas A y D.

15

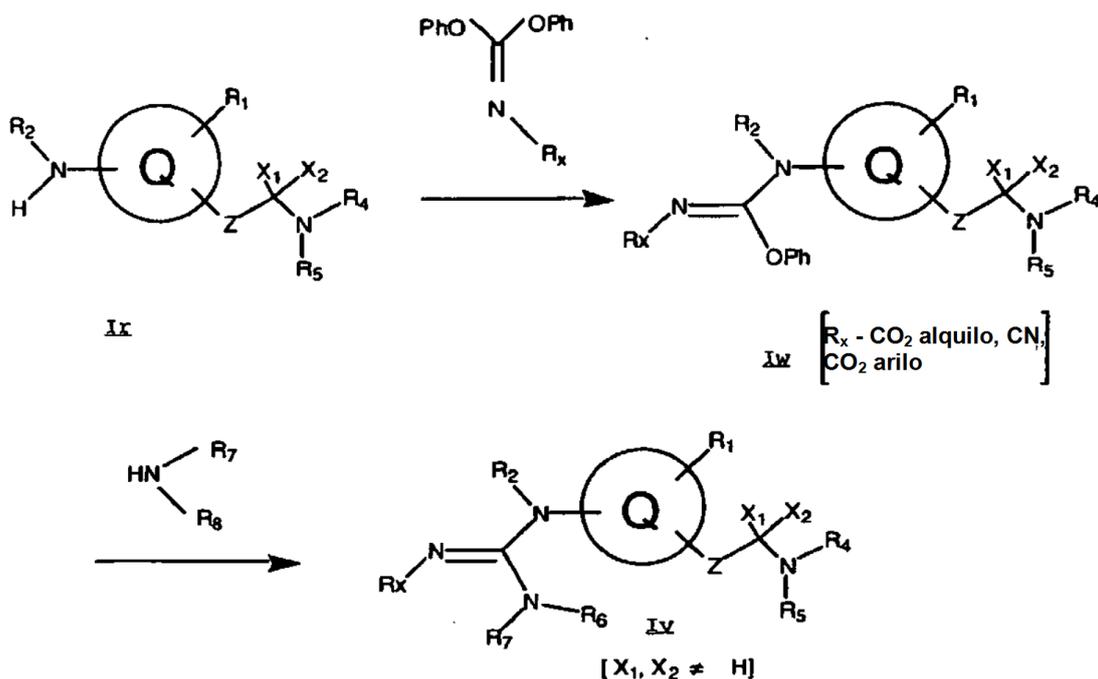
Esquema VIII



Como se muestra en el Esquema VIII, el compuesto tiourea In (en el que X_1 y X_2 no son hidrógeno) se puede hacer reaccionar con la amina apropiada en presencia de cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazoliclinil)fosfónico (cloruro de BOP) hexafluorofosfato de bnezotriazol-1-ilo-tris(imetilamino)fosfonio (reactivo BOP), hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3,-tetrametil-uronio] (HATU) y carbodiimida, tal como diciclohexil carbodiimida (DCC) o 3-etil-3'-(dimetilamino)propil carbodiimida (EDCI) o diisopropil carbodiimida (DIC) en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o dimetilaminopiridina en disolventes tales como dimetilformamida, diclorometano o tetrahidrofurano para formar un compuesto Iv, que es un compuesto de la fórmula I que tiene los sustituyentes particulares descritos en este Esquema.

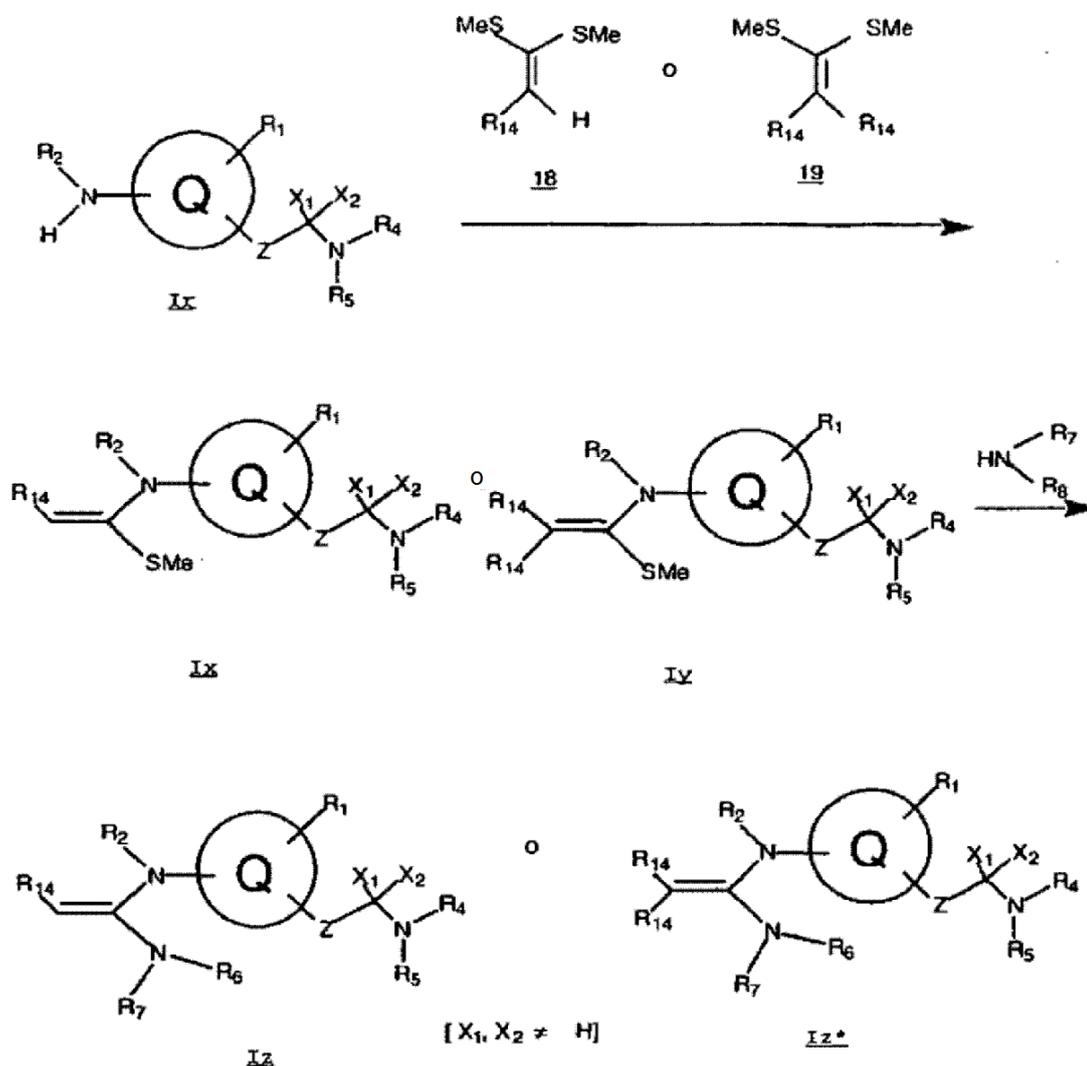
10 Como alternativa, el compuesto In se puede hacer reaccionar con la amina apropiada en presencia de una sal de mercurio (II), tal como cloruro de mercurio o mediante otros procedimientos conocidos en la literatura, para formar Iv.

Esquema IX



5 Como se muestra en el Esquema IX, la amina Ir (en la que X₁ y X₂ no son hidrógeno) se puede hacer reaccionar con difenilcianocarbonimidato, bien solo o en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hexametildisilazida de sodio o dimetilaminopiridina en acetonitrilo, tetrahidrofurano o dimetilformamida a temperatura ambiente o a temperatura elevada para formar el compuesto intermedio Iw. El compuesto Iw se puede hacer reaccionar con una amina R₇R₈NH para formar un compuesto Iv, que es un compuesto de fórmula I que tiene los sustituyentes particulares descritos en el presente esquema.

Esquema X

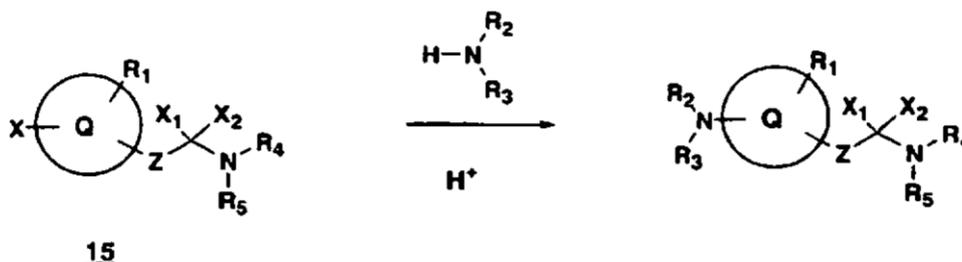


10 Como se muestra en el Esquema X, el compuesto Ir (en el que X₁ y X₂ no son hidrógeno) se puede hacer reaccionar con **18** ó **19**, bien solo o en presencia de una base tal como hidruro de sodio, hexametildisilazida de sodio o dimetilaminopiridina en dimetilformamida o tetrahidrofurano a temperatura ambiente o a temperatura superior para formar los compuestos Ix o Iy, respectivamente, que se pueden hacer reaccionar con una amina R₇R₈NH a temperatura ambiente o a temperatura elevada para formar los compuestos Iz o Iz*, respectivamente. El compuesto Iz es un compuesto de fórmula I que tiene los sustituyentes particulares descritos en el presente esquema. El compuesto Iz* es un compuesto de fórmula I que tiene los sustituyentes particulares descritos en el presente esquema.

15

Esquema XI

R_2 = arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico
 R_3 = H, alquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico



Como se muestra en el Esquema XI, los compuestos de fórmula I también se pueden preparar a partir de **15** mediante un tratamiento con la amina definida en presencia de un catalizador ácido (por ejemplo, véase: Gunzenhauser *et al.*, *Helv. Chim. Acta*, 71, 33 (1988)).

5 Utilidad

Los compuestos de la presente invención inhiben las proteínas tirosina quinasa, especialmente las quinasa de la familia Src tales como Lck, Fyn, Lyn, Src, Yes, Hck, Fgr y Blk, y por tanto, son útiles en el tratamiento, incluyendo la prevención y la terapia, de trastornos asociados con la proteína tirosina quinasa tales como trastornos inmunológicos y oncológicos. Los compuestos inhiben también las tirosina quinasa receptoras, incluyendo HER1 y HER2 y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como psoriasis y cáncer. La capacidad de estos compuestos de inhibir a HER1 y a otras quinasa receptoras también permitirá su uso como agentes anti-angiogénicos para tratar trastornos tales como cáncer y retinopatía diabética. Los "trastornos asociados con la proteína tirosina quinasa" son aquellos trastornos que se producen como consecuencia de una actividad anómala de las tirosina quinasa y/o que mejoran mediante la inhibición de una o más de estas enzimas. Por ejemplo, los inhibidores de Lck son valorados en el tratamiento de una serie de dichos trastornos (por ejemplo, el tratamiento de enfermedades autoinmunes), ya que la inhibición de Lck bloquea la activación de los linfocitos T. El tratamiento de enfermedades mediadas por los linfocitos T, incluyendo la inhibición de la proliferación y activación de los linfocitos T, es particularmente preferido. Los compuestos que bloquean selectivamente la proliferación y la activación de los linfocitos T son preferidos. Los compuestos de la presente invención que bloquean la activación de las PTK de células endoteliales mediante estrés oxidativo, limitando así la expresión superficial de moléculas de adhesión que inducen la unión neutrófila, y que inhiben las PTK necesarias para la activación neutrófila son útiles, por ejemplo, en el tratamiento del daño por isquemia y reperusión.

Por lo tanto, la presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con la proteína tirosina quinasa, mediante la administración a un sujeto que lo necesita de al menos un compuesto de la fórmula I en una cantidad eficaz. Se pueden emplear otros agentes terapéuticos, tales como los descritos más adelante, con los compuestos de la invención en los presentes procedimientos. Dicho/s otro/s agente/s terapéutico/s se puede/n administrar, previamente a o simultáneamente con o después de la administración del/ de los compuesto/s de la presente invención.

El uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de trastornos asociados con la proteína tirosina quinasa se ejemplifica mediante el tratamiento de una selección de trastornos tales como: rechazo a trasplante (tal como trasplante de órgano, trasplante agudo o heteroinjerto u homoinjerto (tal como el empleado en un tratamiento de quemaduras)); protección de la lesión por isquemia o por reperusión, tal como daño isquémico o por reperusión como resultado de un trasplante de órgano, infarto de miocardio, apoplejía u otras causas; inducción de tolerancia a trasplante; artritis (tal como artritis reumatoide, artritis psoriásica u osteoartritis); esclerosis múltiple; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tal como enfisema; enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; lupus (lupus eritematoso sistémico); enfermedad injerto contra huésped; enfermedades de hipersensibilidad mediadas por los linfocitos T, incluyendo hipersensibilidad por contacto, hipersensibilidad de tipo retardado y enteropatía sensible al gluten (enfermedad celíaca); psoriasis; dermatitis de contacto (incluyendo la debida a la hiedra venenosa); tiroiditis de Hashimoto; Síndrome de Sjogren; hipertiroidismo autoinmune, tal como la enfermedad de Graves; enfermedad de Addison (enfermedad autoinmune de las glándulas suprarrenales); enfermedad poliglandular autoinmune (conocida también como síndrome poliglandular autoinmune); alopecia autoinmune; anemia perniciosa; vitiligo; hipopituitarismo autoinmune; síndrome de Guillain-Barre; otras

enfermedades autoinmunes; cánceres, incluyendo cánceres en los que Lck y otras quinasas de la familia Src, tales como Src, son activadas o sobreexpresadas, tal como timoma y carcinoma de colon, y cánceres en los que la actividad de las quinasas de la familia Src facilita la supervivencia o el crecimiento tumoral; glomerulonefritis; enfermedad del suero; urticaria; enfermedades alérgicas tales como alergias respiratorias (asma, fiebre del heno, rinitis alérgica) o alergias cutáneas; esclerodermia; micosis fúngica; respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de fatiga respiratoria y daño por isquemia/reperfusión); dermatomiositis; alopecia areata; dermatitis actínica crónica; eccema; enfermedad de Behcet; pustulosis palmoplantar; pioderma gangrenoso; síndrome de Sezary; dermatitis atópica; esclerosis sistémica y morfea. La presente invención también proporciona compuestos para el uso en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados tales como dermatitis atópica mediante la administración de cualquier compuesto capaz de inhibir la proteína tirosina quinasa.

Las quinasas de la familia Src, diferentes de Lck, tales como Hck y Fgr, son importantes en las respuestas de los receptores Fc gamma de monocitos y macrófagos. Los compuestos de la presente invención inhiben la producción, dependiente de Fc gamma de TNF alfa en la línea celular de monocitos THP-1, que no expresa Lck. La capacidad de inhibir las respuestas de macrófago y monocito dependientes de receptor Fc gamma, provoca una actividad anti-inflamatoria adicional para los presentes compuestos más allá de sus efectos sobre los linfocitos T. Esta actividad es de un valor especial, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como artritis o enfermedad inflamatoria intestinal. Particularmente, los compuestos se valoran para el tratamiento de la glomerulonefritis autoinmune y otros ejemplos de glomerulonefritis inducida mediante deposición de complejos inmunes en el riñón que generan las respuestas del receptor Fc gamma que conducen a un daño renal.

Además, las quinasas de la familia Src, diferentes de Lck, tales como Lyn y Src, son importantes en la desgranulación de mastocitos y basófilos inducida por el receptor Fc épsilon, que desempeña un papel importante en el asma, la rinitis alérgica y otras enfermedades alérgicas. Los receptores Fc épsilon son estimulados por los complejos IgE-antígeno. Los compuestos de la presente memoria inhiben las respuestas de desgranulación inducidas por Fc épsilon, incluyendo la línea celular basófila RBL, que no expresa Lck. La capacidad de inhibir las respuestas de los mastocitos y basófilos dependientes del receptor Fc épsilon produce una actividad anti-inflamatoria adicional para los presentes compuestos más allá de su efecto sobre los linfocitos T. Particularmente, los compuestos son valorados para el tratamiento de asma, rinitis alérgica y otros ejemplos de enfermedad alérgica.

La actividad combinada de los presentes compuestos hacia monocitos, macrófagos, linfocitos T, etc., puede ser de valor en el tratamiento de cualquiera de los trastornos mencionados anteriormente.

En una realización particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de los trastornos ejemplares anteriormente mencionados independientemente de su etiología, por ejemplo, para el tratamiento del rechazo a trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus, enfermedad injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por los linfocitos T, psoriasis, tiroiditis de Hashimoto, síndrome Guillain-Barre, cáncer, dermatitis de contacto, enfermedad alérgica tal como rinitis alérgica, daño por isquemia o reperfusión, o dermatitis aguda, asociada o no con las PTK.

En virtud de su capacidad para inhibir las quinasas HER1 y HER2, los compuestos de la presente memoria también se pueden usar para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo la psoriasis y el cáncer. Se ha observado que la quinasa receptora HER1 se expresa y se activa en muchos tumores sólidos incluyendo cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer colorrectal y cáncer de mama. De manera similar, se ha demostrado que la quinasa receptora HER2 se sobreexpresa en cáncer de mama, de ovario, de pulmón y gástrico. Los anticuerpos monoclonales que infrarregulan la abundancia del receptor HER2 o inhiben la señalización por el receptor HER1 han mostrado una eficacia antitumoral en estudios preclínicos y clínicos. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de las quinasas HER1 y HER2 sean eficaces en el tratamiento de tumores que dependen de la señalización de cualquiera de los dos receptores. Se espera que estos compuestos sean eficaces, bien como agentes únicos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos tales como paclitaxel (Taxol), clorhidrato de doxorrubicina (adriamicina) y cisplatino (Platinol). Véanse los siguientes documentos y referencias citadas en los mismos: Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L. Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., y Slamon, D. J., "Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease", *J. of Clin. Oncol.* 17 (9), p. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., y Mendelsohn, J., "Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin", *J. Clin. Oncol.* 18 (4), p. 904-914 (2000).

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la fórmula II capaz de tratar un trastorno asociado a la proteína tirosina quinasa en una cantidad eficaz para ello, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se describe a continuación, y se pueden formular, por ejemplo, mediante el empleo de los vehículos convencionales sólidos o líquidos o diluyentes, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado para el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, etc.) según técnicas tales como las ampliamente conocidas en el campo de la

formulación farmacéutica.

Los compuestos de la fórmula II se pueden administrar por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; sublingual; bucalmente; parenteral, tal como por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, o por técnicas de inyección o infusión intrasternal (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles acuosas o no acuosas); por vía nasal tal como por pulverizado de inhalación; vía tópica, tal como en forma de crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables no tóxicos. Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para su liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o liberación prolongada se puede lograr mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente, en el caso de la liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también se pueden administrar liposomalmente.

Las composiciones ejemplares para una administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir carga, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o agentes aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica; Los presentes compuestos también se pueden administrar por la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos o comprimidos liofilizados son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones ejemplares incluyen aquéllas que formulan el/los presente/s compuesto/s con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en dichas formulaciones excipientes de alto peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para potenciar la adhesión mucosa tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden añadir lubricantes, deslizantes, aromatizantes, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y el uso.

Las composiciones ejemplares para aerosol nasal o administración por inhalación incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes tales como los conocidos en la técnica.

Las composiciones ejemplares para la administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables no tóxicos adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, u otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, incluyendo mono-o diglicéridos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

Las composiciones ejemplares para la administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que sean sólidos a temperatura ambiente, pero que se licuen y/o disuelvan en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

Las composiciones ejemplares para la administración tópica incluyen un vehículo tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

La cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención puede ser determinada por un experto habitual en la técnica, e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un ser humano adulto de aproximadamente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal de compuesto activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis divididas individuales, tales como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto en particular puede variar y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el modo y el momento de la administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la afección en particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente, especies de mamíferos tales como seres humanos, y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, que padecen trastornos asociados con las proteínas tirosina quinasas.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o en combinación unos con otros y/o otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de trastornos asociados con las proteínas tirosina quinasas tales como inhibidores de las PTK distintos de los de la presente invención, antiinflamatorios, antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos, inmunosupresores, agentes anticancerosos y agentes citotóxicos.

Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen los siguientes: ciclosporinas (por ejemplo, ciclosporina A), CTLA4-Ig, anticuerpos tales como anti-ICAM-3, receptor anti-IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86, anticuerpo monoclonal OKT-3, agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39, tales como anticuerpos específicos de CD40 y/o gp39 (es decir, CD154), proteínas de fusión construidas a partir de CD40 y gp39 (CD40Ig y CD8gp39), inhibidores, tales como inhibidores de la translocación nuclear, de la función NF-kappa B, tales como desoxiespergualina (DSG), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, esteroides tales como prednisona o dexametasona, compuestos de oro, agentes antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetil, fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida, inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble tales como etanercept (Enbrel), rapamicina (sirolimus o Rapamune), leflunimida (Arava) e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex) y rofecoxib (Vioxx) o derivados de los mismos, y los inhibidores de PTK descritos en las siguientes solicitudes de patente de estadounidenses: n.º de serie 60/056.770, presentada 25/8/97 (n.º de expediente QA202*), n.º de serie 60/069.159, presentada 9/12/97 (n.º de expediente QA202a*), n.º de serie 09/097.338, presentada 15/6/98 (n.º de expediente QA202b), n.º de serie 60/056.797, presentada 25/8/97 (n.º de expediente QA205*), n.º de serie 09/094.797, presentada 15/6/98 (n.º de expediente QA205a), n.º de serie 60/065.042, presentada 10/11/97 (n.º de expediente QA207*), n.º de serie 09/173.413, presentada 15/10/98 (n.º de expediente QA207a), n.º de serie 60.076.789, presentada 4/3/98 (n.º de expediente QA208*) y n.º de serie 09.262.525, presentada 4/3/99 (n.º de expediente QA208a). Véanse los siguientes documentos y referencias citadas en los mismos: Hollenbaugh, D., Douthwright, J., McDonald, V., y Aruffo, A., "Cleavable CD40lg fusion proteins and the binding to sgp39", *J. Immunol. Methods* (Países Bajos), 188(1), p. 1-7 (15 de diciembre de 1995); Hollenbaugh, D., Grosmaire, L. S., Kullas, C. D., Chalupny, N. J., Braesch-Andersen, S., Noelle, R. J., Stamenkovic, I., Ledbetter, J. A., y Aruffo, A., "The human T cell antigen gp39, a member of the TNF gene family, is a ligand for the CD40 receptor: expression of a soluble form of gp39 with B cell co-stimulatory activity", *EMBO J* (Inglaterra), 11(12), p 4313-4321 (Diciembre de 1992); y Moreland, L. W. *et al.*, "Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein", *New England J. of Medicine*, 337(3), p. 141-147 (1997).

Los ejemplos de clases de agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos incluyen agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos; antimetabolitos tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de la pirimidina; antibióticos tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomomicina y plicamicina; enzimas tales como L-asparaginasa; inhibidores de la proteína farnesil-transferasa; agentes hormonales tales como glucocorticoides, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, acetato de octeotida; agentes disruptores de microtúbulos tales como ecteinascidinas o sus análogos y derivados; agentes estabilizadores de microtúbulos tales como paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), y epotilonas AF, o sus análogos o derivados; productos derivados de plantas tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de la proteína prenil transferasa; y agentes misceláneos tales como, hidroxiaurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, complejos de coordinación de platino tales como cisplatino y carboplatino; otros agentes usados como agentes contra el cáncer y citotóxicos tales como modificadores de la respuesta biológica, factores de crecimiento; moduladores inmunes y anticuerpos monoclonales. Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con la terapia de radiación.

Los ejemplos representativos de estas clases de agentes anticancerígenos y citotóxicos incluyen clorhidrato de mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalán, ifosfamida, busulfán, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, tiotepa, dacarbazina, metotrexato, tioguanina, mercaptopurina, fludarabina, pentastatina, cladribina, citarabina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, sulfato de bleomicina, mitomicina C, actinomomicina D, safracinas, saframincinas, quinocarcinas, discodermolidas, vincristina, vinblastina, tartrato de vinorelbina, etopósido, tenipósido, paclitaxel, tamoxifeno, estramustina, fosfato sódico de estramustina, flutamida, buserelina, leuprolide, pteridinas, dineses, levamisol, aflacón, interferón, interleucinas, aldesleuquina, filgrastim, sargramostim, rituximab, BCG, tretinoína, clorhidrato de irinotecán, betametasona, clorhidrato de gemcitabina, altretamina y topoteca, y cualquiera de sus análogos o derivados de los mismos.

Los miembros preferidos de estas clases incluyen paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterina, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, gemcitabina, arabinósido de citosina, podofilotoxina o derivados de podofilotoxina tales como etopósido, fosfato de etopósido o tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina y leurosina.

Los ejemplos de agentes anticancerígenos u otros agentes citotóxicos incluyen los siguientes: derivados de epotilona como se encuentran en el documento estadounidense n.º de serie 09/506.481 presentado el 17 de febrero de 2000 (n.º de expediente LD186); Patente alemana n.º 4138042.8; WO 97/19086, WO 98/22461, WO 98/25929, WO 98/38192, WO 99/01124, WO 99/02224, WO 99/02514, WO 99/03848, WO 99/07692, WO 99/27890, WO 99/28324, WO 99/43653, WO 99/54330, WO 99/54318, WO 99/54319, WO 99/65913, WO 99/67252, WO 99/67253 y WO 00/00485; inhibidores de la quinasa dependientes de la ciclina tales como los que se encuentran en el documento WO 99/24416, e inhibidores de la proteína de prenil transferasa encontrados en el documento WO 97/30992 y WO 98/54966.

Los otros agentes terapéuticos anteriores, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, se pueden usar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en la Guía de Consulta Farmacológica (GCF) o según lo determinado por un experto habitual en la técnica.

5 Los siguientes ensayos se pueden emplear en la determinación del grado de actividad de un compuesto ("compuesto de prueba") como inhibidor de PTK.

Los compuestos descritos en los siguientes ejemplos se han probado en uno o más de estos ensayos, y han mostrado actividad.

Análisis enzimático con el uso de Lck, Fyn, Lyn, Hck, Fgr, Src, Blk o Yes

10 El siguiente análisis se ha llevado a cabo usando las proteínas tirosina quinasa *Lck, Fyn, Lyn, Hck, Fgr, Src, Blk* y *Yes*.

Se incubaba la proteína tirosina quinasa de interés en tampón para quinasa (MOPS 20mM, pH 7, MgCl₂ 10mM) en presencia del compuesto de prueba. La reacción se inicia mediante la adición de sustratos a la concentración final de ATP 1μM, 3,3 μCi/ml de [³³P]gamma-ATP y 0,1 mg/ml de enolasa desnaturalizada con ácido (preparada según lo descrito en Cooper, J. A., Esch, F. S., Taylor, S. S., y Hunter, T., "Phosphorylation sites in enolase and lactate dehydrogenase utilized by tyrosine protein kinases in vivo and in vitro", *J. Biol. Chem.*, 259, 7835-7841 (1984)). Se detiene la reacción tras 10 minutos mediante la adición de ácido tricloroacético al 10%, pirofosfato sódico 100mM seguido de 2 mg/ml de albúmina de suero bovino. Se hace precipitar el sustrato de proteína enolasa marcado a 4 grados, se recoge sobre placas Unifilter de Packard y se realiza el recuento con un contador de centello Topcount para determinar la actividad inhibidora de la proteína tirosina quinasa del compuesto de prueba (actividad inversamente proporcional a la cantidad de proteína enolasa marcada obtenida). Se pueden variar la concentración exacta de los reactivos y la cantidad de marcador según las necesidades.

25 Este análisis es ventajoso cuando se emplea un sustrato exógeno (enolasa) para cinéticas enzimáticas más exactas, y se puede realizar en un formato de 96 pocillos, que se automatiza con facilidad. Además, las proteínas tirosina quinasa marcadas con His (descritas más adelante) ofrecen rendimientos de producción y pureza mucho mayores que la proteína de fusión de GST-proteína tirosina quinasa.

30 La proteína tirosina quinasa se puede obtener de proveedores comerciales o mediante procedimientos recombinantes descritos en la presente memoria. Para la preparación de *Lck* recombinante, se preparó *Lck* humana en forma de proteína de fusión marcada con His usando el vector baculoviral pFastBac Hta de Life Technologies (Gibco) (comercialmente disponible) en células de insecto. Se insertó un ADNc codificante de *Lck* humana aislado mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en el vector y se expresó la proteína mediante los procedimientos descritos por el fabricante. La *Lck* se purificó mediante cromatografía de afinidad. Para la producción de *Lck* en células de insecto usando baculovirus, véase Spana, C. O'Rourke, E. C., Bolen, J. B. y Fargnoli, J., "Analysis of the tyrosine kinase p56lck expressed as a glutathione S-transferase protein in *Spodoptera frugiperda* cells", *Protein expression y purification*, Vol. 4, p. 390-397 (1993). Se pueden usar procedimientos similares para la producción recombinante de otras quinasa de la familia *Src*

Análisis enzimático con el uso de HER1 o HER2

40 Los compuestos de interés se analizaron en un tampón de quinasa que contenía Tris.HCl 20mM, pH 7,5, MnCl₂ 10mM, ditiotreitól 0,5mM, albúmina de suero bovino a 0,1 mg/ml, poli(glu/tyr, 4:1) a 0,1 mg/ml, ATP 1μM y 4 μCi/ml de [gamma-³³P]ATP. Poly(glu/tlr, 4:1) es un polímero sintético que sirve como aceptor de fosforilo y se puede adquirir en Sigma Chemicals. Se inicia la reacción de las quinasa mediante la adición de enzima y se incuban las mezclas de reacción a 26°C durante 1 h. Se finaliza la reacción mediante la adición de EDTA a 50mM y se hacen precipitar las proteínas mediante la adición de ácido tricloroacético al 5%. Se recogen las proteínas precipitadas mediante filtración sobre placas Unifilter de Packard y se mide la cantidad de radiactividad incorporada en un contador de centelleo Topcount.

45 Para la preparación de HER1 recombinante, se expresó la secuencia citoplasmática del receptor en células de insecto en forma de una proteína de fusión de GST, que se purificó mediante cromatografía de afinidad según lo descrito anteriormente para *Lck*. Se subclonó la secuencia citoplasmática de HER2 en el vector de expresión baculoviral pBlueBac4 (Invitrogen) y se expresó en forma de una proteína sin marcar en células de insecto. La proteína recombinante se purificó parcialmente mediante cromatografía de intercambio iónico.

50 *Análisis celulares*

(1) Fosforilación celular de la tirosina

55 Se incuban células Jurkat T con el compuesto de prueba y luego se estimulan mediante la adición de anticuerpo contra CD3 (anticuerpo monoclonal G19-4). Se lisan las células tras 4 minutos o en el momento que se desee mediante la adición de un tampón de lisis que contiene detergente NP-40. La fosforilación de las proteínas se detecta mediante inmunotransferencia contra la fosfotirosina La detección de la fosforilación de determinadas

5 proteínas de interés tales como ZAP-70 se realiza mediante inmunoprecipitación con anticuerpo contra ZAP-70 seguida de inmunotransferencia contra la fosfotirosina. Dichos procedimientos se describen en Schieven, G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kirihaara, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B. y Ledbetter, J. A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H₂O₂ induced T cell signal transduction", *J. Biol. Chem.*, 269, 20718-20726 (1994), y las referencias incorporadas en dichos documentos. Los inhibidores de Lck inhiben la fosforilación de la tirosina de proteínas celulares inducidas por anticuerpos contra CD3.

10 Para la preparación de G19-4, véase Hansen, J. A., Martin, P. J., Beatty, P. G., Clark, E. A. y Ledbetter, J. A., "Human T lymphocyte cell surface molecules defined by the workshop monoclonal antibodies", en *Leukocyte Typing I*, A. Bernard, J. Boumsell, J. Dausett, C. Milstein y S. Schlossman, eds. (Nueva York: Springer Verlag), p. 195-212 (1984); y Ledbetter, J. A., June, C. H., Rabinovitch, P. S., Grossman, A., Tsu, T. T. y Imboden, J. B., "Signal transduction through CD4 receptors: stimulatory vs. inhibitory activity is regulated by CD4 proximity to the CD3/Tcell receptor", *Eur. J. Immunol.*, 18, 525 (1988).

(2) Análisis de calcio

15 Los inhibidores de Lck bloquean la movilización del calcio en los linfocitos T estimulados con anticuerpos contra CD3. Se suministra a las células tinte indicador de calcio indo-1 tratado con anticuerpo contra CD3, tal como el anticuerpo monoclonal G19-4, y se mide la movilización del calcio mediante citometría de flujo registrando los cambios en la proporción de indo-1 azul/violeta según lo descrito en Schieven, G. L., Mittler, R. S., Nadler, S. G., Kirihaara, J. M., Bolen, J. B., Kanner, S. B. y Ledbetter, J. A., "ZAP-70 tyrosine kinase, CD45 and T cell receptor involvement in UV and H₂O₂ induced T cell signal transduction", *J. Biol. Chem.*, 269, 20718-20726 (1994), y las referencias incorporadas en dichos documentos.

(3) Análisis de proliferación

25 Los inhibidores de Lck inhiben la proliferación de los linfocitos T de la sangre periférica humanos normales estimulados a crecer con anticuerpos contra CD3 y contra CD28. Se reviste una placa de 96 pocillos con un anticuerpo monoclonal contra CD3 (tal como G19-4), se permite la unión del anticuerpo y luego se lava la placa. El anticuerpo unido a la placa sirve para estimular las células. Se añaden los linfocitos T humanos de la sangre periférica normales a los pocillos junto con compuesto de prueba más anticuerpo contra CD28 para proporcionar una coestimulación. Tras un período de tiempo deseado (por ejemplo, 3 días), se añade la [³H]-timidina a las células y tras otra incubación para permitir la incorporación del marcador al ADN recién sintetizado, se recogen las células y se realiza el recuento en un contador de centelleo para medir la proliferación celular.

30 Los siguientes ejemplos 319 a 321, 376, 378, 379, 381 a 385, 390 a 392, 400, 404, 405, 413 a 416, 418, 419, 422, 429 a 432, 436, 437, 439, 440, 443 a 462, 464, 466 a 469, 471, 473, 474, 477, 479, 481, 482, 493, 503, 512, 520, 523, 525, 532 a 535, 537, 538, 542, 544, 548 a 550, 554, 555 y 566 a 574 ilustran las realizaciones de la presente invención. El resto de los ejemplos no son según la invención.

35 A continuación, se definen las abreviaturas empleadas en los ejemplos. Los compuestos de los ejemplos están identificados por el ejemplo y la etapa en la que se prepararan (por ejemplo, "1A" indica el compuesto del título de la etapa A del Ejemplo 1) o sólo por el ejemplo, de modo que el compuesto es el compuesto del título del ejemplo (por ejemplo, "2" indica el compuesto del título del Ejemplo 2).

Abreviaturas

ac. =	acuoso
40 conc. =	concentrado
DMSO =	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O =	dietiléter
h =	horas
45 HATU =	N-óxido de hexafluorofosfato de N-[dimetilamino-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridin-1-il-metilen]-N-metilmetanaminio
MeOH =	metanol
MOPS =	ácido 4-morfolin-propanosulfónico
EM =	espectrometría de masas
50 T. ret. =	tiempo de retención

- T.A. = temperatura ambiente
 sat. = saturado
 TFA = ácido trifluoroacético
 THF = tetrahidrofurano
 5 DMF= *N,N*-dimetilformamida

Ejemplo 1

Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazol]carbámico

10 A. Etil-2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato

Se agitó bajo nitrógeno durante 18 h una suspensión de etil-2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato (18,6 g, 100 mmol), di-*t*-butildicarbonato (26,2 g, 120 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (800 mg, 6,55 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml). Se evaporó el disolvente al vacío. Se suspendió el residuo en diclorometano (1 l) y se filtró a través de un lecho corto de celite. Se lavó el filtrado con solución acuosa de HCl 1N (300 ml, x 2), agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. Se trituró el residuo con hexanos. Se filtró el sólido y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título (20 g, 72%) en forma de un sólido color tostado.

15 B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

Se trató una solución agitada de etil-2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato (10 g, 34,95 mmol) en tetrahidrofurano-etanol (250 ml, 2:3) con una solución de KOH 6N (250 ml). Se calentó la mezcla hasta 55°C durante una noche. Se enfrió la solución hasta 0°C y se acidificó con HCl concentrado hasta pH 1. Se evaporó el disolvente al vacío. Se lavó el residuo con agua, dietiléter, se secó al vacío sobre pentóxido fosforoso anhidro, obteniéndose el ácido del título (6 g, 89%) en forma de un sólido blanco.

20 C. Cloruro de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

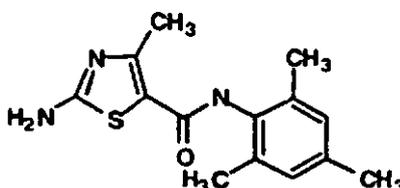
Se añadió una solución de cloruro de oxalilo 2M en diclorometano (22,5 ml, 45 mmol) en gotas a una suspensión agitada de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (10 g, 38,72 mmol) en diclorometano (150 ml) y *N,N*-dimetilformamida (150 µl) a 0°C. La suspensión se fue volviendo gradualmente homogénea tras completarse la adición. Se dejó calentar la solución hasta la temperatura ambiente y se agitó a T.A. durante 1,5 h. Se evaporó el disolvente al vacío y se coevaporó el residuo con tolueno (300 ml, x 2) y luego se secó al vacío, obteniéndose el cloruro de ácido del título (10,7 g, 99%) en forma de un sólido color tostado.

30 D. 1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico

Se añadió 2,4,6-trimetilanilina (6,3 ml, 38,66 mmol) en gotas a una solución agitada de cloruro de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico (10,7 g, 38,66 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0°C. Tras 20 min, se añadió diisopropiletilamina (8,8 ml, 44,88 mmol) en gotas. Se dejó calentar la solución hasta la T.A. y se agitó durante 2 h más. Se evaporó el disolvente al vacío. Se suspendió el residuo en EtOAc (700 ml), se lavó con solución ac. de HCl 1N (300 ml, x 2), agua y salmuera; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con éter, obteniéndose el compuesto del título (12,5 g, 86%) en forma de un sólido de color tostado.

Ejemplo 2

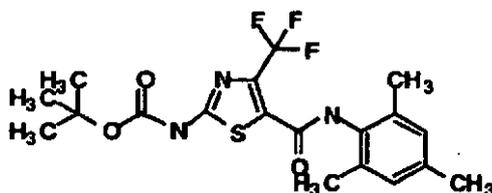
Preparación de 2-amino-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida



Se agitó una solución de 1,1-dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico, (10 g, 26,63 mmol) en ácido trifluoroacético (100 ml) a T.A. durante 3 h. Se concentró la solución bajo una presión reducida y se diluyó el residuo con EtOAc (700 ml), se lavó con solución ac. de KHCO₃ al 5% (400 ml, x 2), agua y salmuera; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se lavó el residuo con éter (200 ml) y acetonitrilo (100 ml), obteniéndose el compuesto del título (6,7 g, 91%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 3

Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-trifluorometil-2-tiazolil]carbámico



A. Etil-2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxilato

10 Se agitó bajo nitrógeno durante 1,5 h una suspensión de etil-2-amino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxilato (5,05 g, 21,02 mmol), di-*t*-butildicarbonato (4,82 g, 22,07 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (260 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (209 ml). Se evaporó el disolvente al vacío. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 5% en hexanos, seguido de EtOAc al 15% en hexanos proporcionó el compuesto del título (6,57 g, 92%) en forma de un sólido blanco.

15 B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico

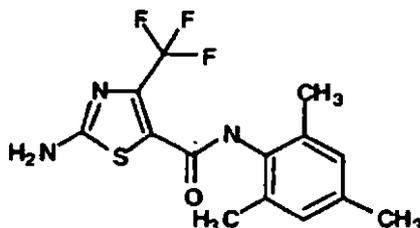
Se trató una solución agitada de etil-2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxilato (6,5 g, 19,1 mmol) en metanol (100 ml) con una solución ac. de NaOH 1N (573 ml). Se agitó la mezcla a T.A. durante una noche. Se enfrió la solución hasta 0°C y se acidificó con una solución ac. de HCl 6M hasta un pH 1 y se extrajo con cloroformo (150 ml, x 6). Se combinaron los extractos de cloroformo, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo una presión reducida y al vacío, obteniéndose el ácido del título (5,75 g, 96%) en forma de un sólido blanco.

C. 1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-trifluorometil-2-tiazolil]carbámico

25 Se añadió 4-metilmorfolina (40 µl, 0,39 mmol) a una mezcla de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-trifluorometil-tiazol-5-carboxílico (100 mg, 0,32 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (45 µl, 0,32 mmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-ilo-tris-(dimetilamino)fosfonio (reactivo BOP, 380 mg, 0,4 mmol) en DMF (2 ml). Se agitó la solución a T.A. durante 72 h, se diluyó con diclorometano y se lavó con solución ac. de KHSO₄ 0,25M seguida de una solución sat. de KHCO₃. Se separó el extracto de diclorometano, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 5% en hexanos seguido de EtOAc al 10% en hexanos, obteniéndose el compuesto del título (90 mg, 65%) en forma de un sólido blanco.

30 Ejemplo 4

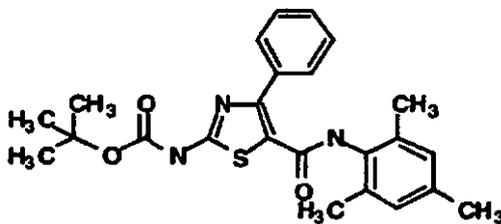
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4-trifluorometil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



35 Se agitó una solución de 1,1-dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-trifluorometil-2-tiazolil]carbámico (120 mg, 0,28 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C durante 1 h. Se concentró la solución bajo una presión reducida y se coevaporó el residuo con éter, obteniéndose un sólido amarillo que se trituró con hexanos, obteniéndose el compuesto del título (96 mg, 76%) en forma de un sólido amarillo claro.

Ejemplo 5

Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-fenil-2-tiazolil]carbámico



A. Etil-2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-fenil-tiazol-5-carboxilato

- 5 El compuesto **5A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3A**, a excepción del uso de etil-2-amino-4-fenil-tiazol-5-carboxilato, dando el compuesto del título **5A** en forma de un sólido blanco (90,5%).

B. Ácido *terc*-butoxicarboniloxiamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico

El compuesto **5B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3B**, a excepción del uso de **5A**, dando el compuesto del título **5B** en forma de un sólido blanco (99%).

10 C. Cloruro de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-fenil-tiazol-5-carboxílico

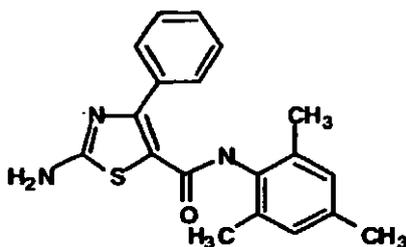
El compuesto **5C** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1C**, a excepción del uso de **5B**, dando el compuesto del título **5C** en forma de un sólido blanco (90%).

D. 1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-fenil-2-tiazolil]carbámico

- 15 El compuesto **5D** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1D**, a excepción del uso de **5C**, dando el compuesto del título **5D** en forma de un sólido amarillo claro (93%).

Ejemplo 6

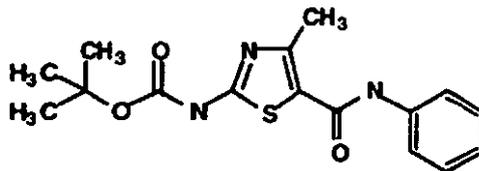
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4-fenil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



- 20 El compuesto **6** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **5D**, dando el compuesto del título **6** en forma de un sólido blanco (68%).

Ejemplo 7

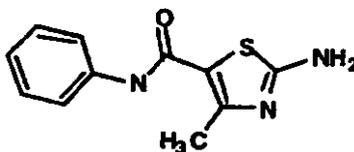
Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [5-[fenilaminocarbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico



- 25 El compuesto se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1D**, a excepción del uso de anilina en lugar de 2,4,6-trimetilanilina y trietilamina en lugar de diisopropil-etilamina, dando el compuesto del título **7** en forma de un sólido de color blanco roto (76%).

Ejemplo 8

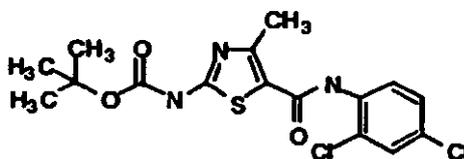
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*-(fenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



5 El compuesto **8** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **7**, dando el compuesto del título **8** en forma de un sólido blanco (68%).

Ejemplo 9

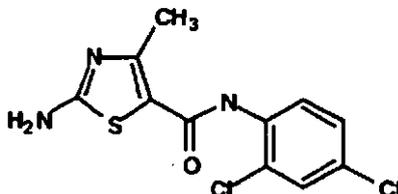
Preparación de 1,1-dimetileléster de ácido [5-[[2,4-diclorofenil]amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico



10 El compuesto **9** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1D**, a excepción del uso de 2,4-dicloroanilina, dando el compuesto del título **9** en forma de un sólido blanco (28%).

Ejemplo 10

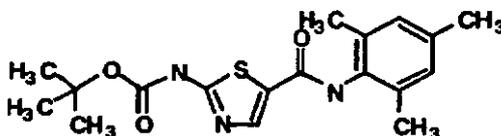
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*-(2,4-diclorofenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



15 El compuesto **10** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **9**, dando el compuesto del título **8** en forma de un sólido blanco (100%).

Ejemplo 11

Preparación de 1,1-dimetileléster de ácido 5-[[2,4,6-trimetilfenil]amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico

**A. Etil-2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxilato**

20 El compuesto **11A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3A**, a excepción del uso de etil-2-amino-tiazol-5-carboxilato, dando el compuesto del título **11A** en forma de un sólido blanco (79,5%).

B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico

El compuesto **11B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3B**, a excepción del uso de **11A**, dando el compuesto del título **11B** en forma de un sólido blanco (95,5%).

25 C. Cloruro de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico

El compuesto **11C** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1C**, a excepción del uso de **11B**, dando el compuesto del título **11C**.

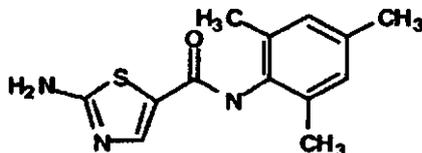
D. 1,1-Dimetileléster de ácido [5-[[2,4,6-trimetilfenil]amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico

El compuesto **11D** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1D**, a excepción del uso de 11C, dando el

compuesto del título 11D en forma de un sólido de color blanco roto (70%).

Ejemplo 12

Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-fenil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



- 5 El compuesto **12** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **11D**, dando el compuesto del título **12** en forma de un sólido amarillo claro (88%).

Ejemplos 13 a 53

Procedimiento general

- 10 Los compuestos **13** a **53** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación. Se añadieron las aminas apropiadas (0,40 mmol) y diisopropilamina (70 μ l, 0,40 mmol) a una suspensión de **1C** (100 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (3 ml). Se agitó la solución mecánicamente en un tubo cerrado heréticamente a T.A. durante 16 h. Se diluyeron las mezclas de reacción con metanol (200 μ l) y se cargaron en columnas de intercambio iónico SCX Varian (2 g/6 cm³) pretratadas con metanol-diclorometano (8 ml, 1:1) seguido de diclorometano (8 ml). Se realizó la filtración en las columnas SCX usando una unidad robótica Gilson. Se lavó la columna consecutivamente con diclorometano (9 ml), diclorometano-metanol (9 ml, 4:1), diclorometanometanol (9 ml, 1:1), metanol (9 ml), hidróxido de amonio 0,01M en metanol (9 ml) e hidróxido de amonio 0,05M en metanol (9 ml). Se recogieron los eluidos por separado con el robot y luego se concentraron con un Speed Vac. Se combinaron las fracciones que contenían producto.

- 20 "T. ret. de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: Columna Ballastic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min partiendo de disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) a disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, λ = 220nm.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret. de CLAR (min)
13		1,1-Dimetileléster de ácido [5-[[[(2-metoxi-6-metilfenil)amino]-carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,79
14		1,1-Dimetileléster de ácido [4-[[[3-metil-4-(1-metil-etil)fenil]amino]-carbonyl]-2-tiazolil]-carbámico	4,51
15		1,1-Dimetileléster de ácido [5-[[[(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)amino]-carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,24

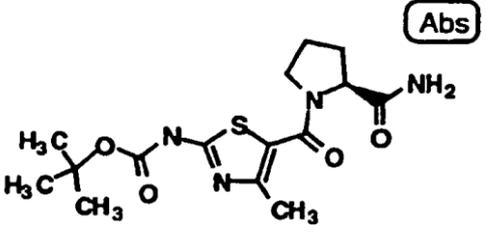
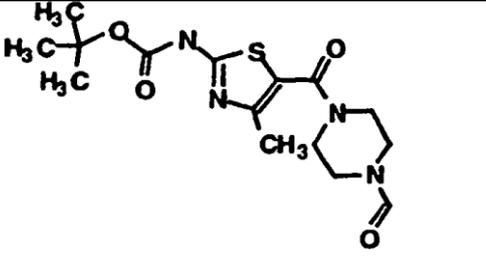
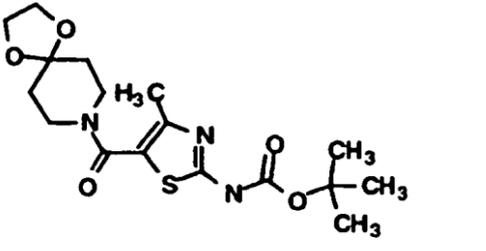
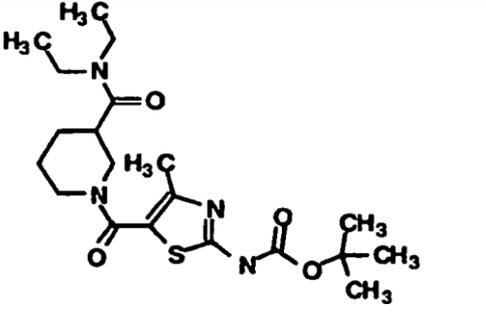
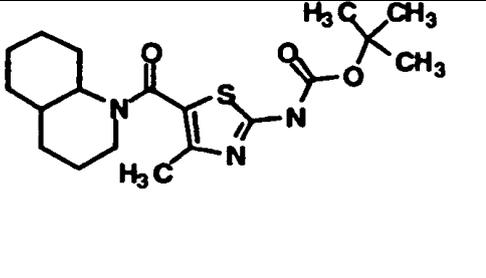
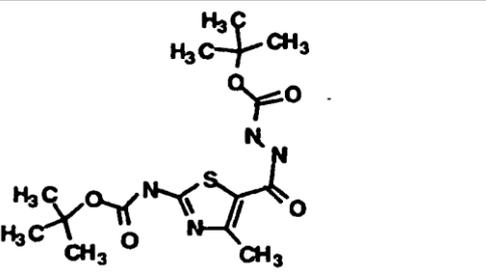
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
16		1,1-Dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[[[2-metil-6-(1-metiletil)fenil]-amino]carbonyl]-2-tiazolil]carbámico	4,17
17		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(2,4-dimetilfenil)amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,05
18		1,1-Dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[[[(2-metilfenil)amino]carbonyl]-2-tiazolil]carbámico	3,87
19		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(2-cloro-6-metilfenil)amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,86
20		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[2-(1,1-Dimetiletil)-4-metilfenil]amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,30
21		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(2-furanilmetil)amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,54

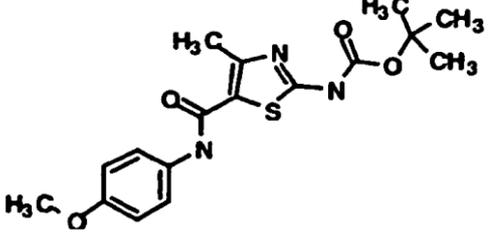
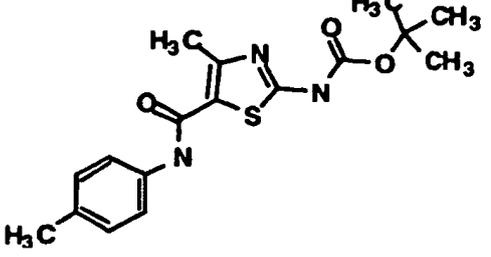
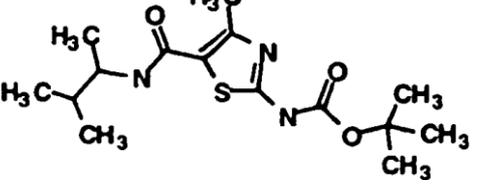
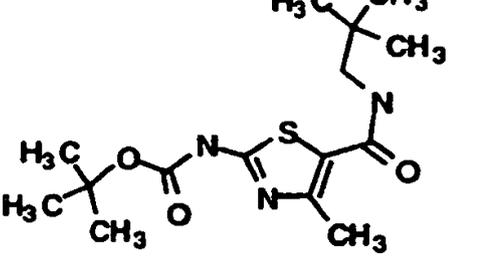
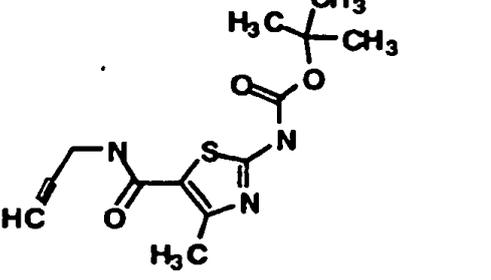
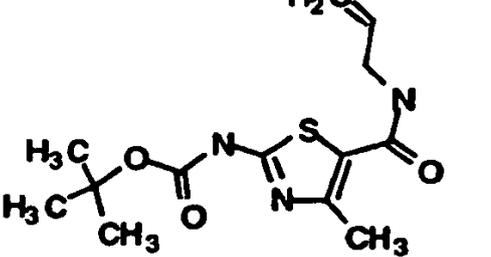
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
22		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[3-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,43
23		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(4-ciclohexilfenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,78
24		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(ciclohexilmetil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,21
25		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(2,3-dihidro-1H-indenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,30
26		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-il)carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,56
27		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(2,5-dihidro-2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,86

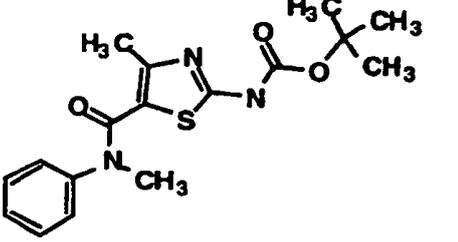
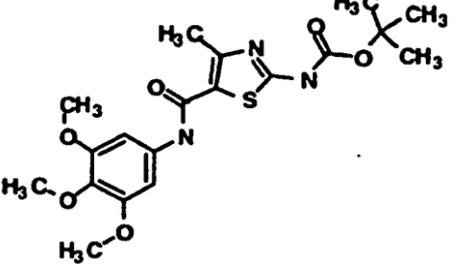
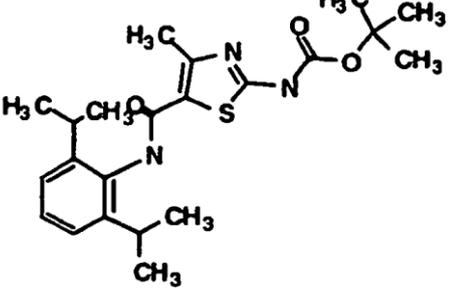
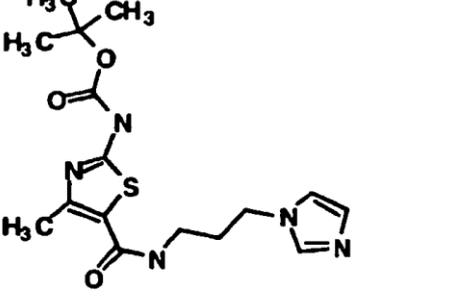
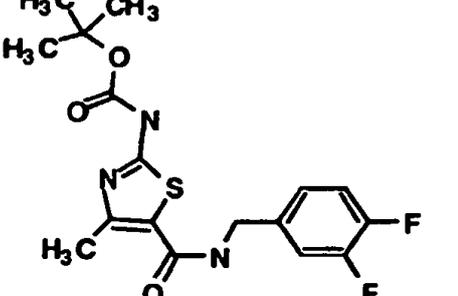
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
28		1-[[2-[[[(1,1-Dimeteletoxi) carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolil]carbonil]-1-prolinamida	2,96
29		1,1-Dimeteletiléster de ácido [5-[(4-formil-1-piperazinil)carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	2,90
30		1,1-Dimeteletiléster de ácido [5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-ilcarbonil)-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,54
31		1,1-Dimeteletiléster de ácido [[3-[(dietilamino)carbonil]-1-piperidinil]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,66
32		1,1-Dimeteletiléster de ácido [4-metil-5-[(octahidro-1-quinolinil)carbonil]-2-tiazolil]carbámico	4,37
33		2-[[[(1,1-Dimeteletoxi)carbonil]hidrazida de ácido 2-[[[(1,1-dimeteletoxi)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazol]carboxílico	3,50

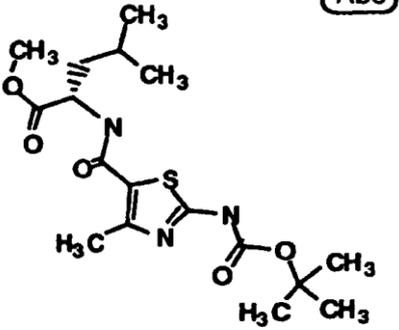
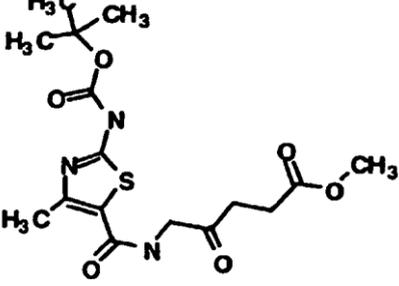
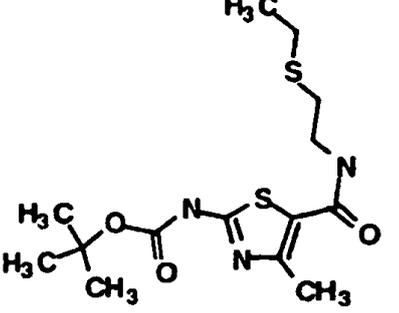
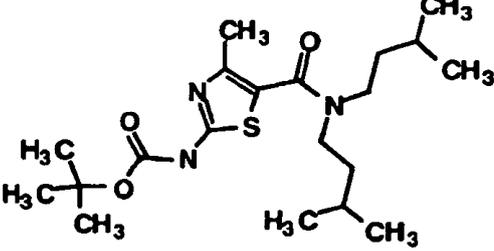
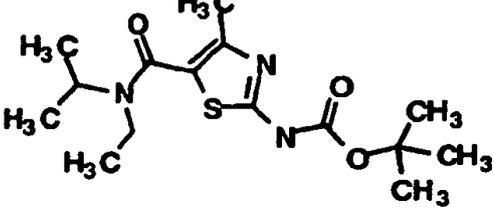
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
34		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[4-metoxifenil]amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,83
35		1,1-Dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[[4-metilfenil]amino]carbonyl]-2-tiazolil] carbámico	4,07
36		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[1,2-dimetilpropil]amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil] carbámico	3,87
37		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[2,2-dimetilpropil]amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil] carbámico	3,97
38		1,1-Dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[(2-propenilamino)carbonyl]-2-tiazolil]carbámico	3,22
39		1,1-Dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[(2-propenilamino)carbonyl]-2-tiazolil]carbámico	3,41

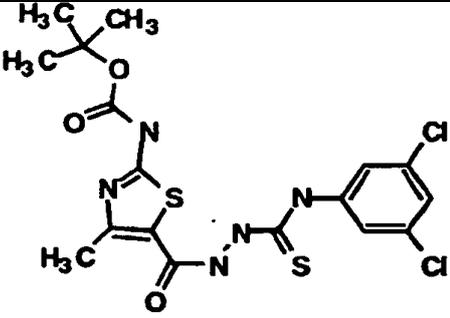
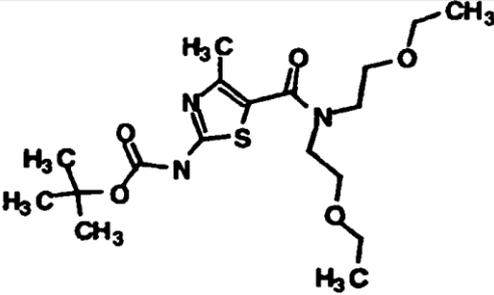
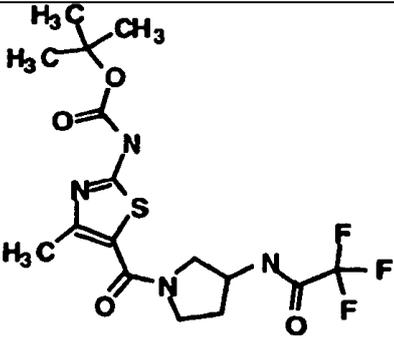
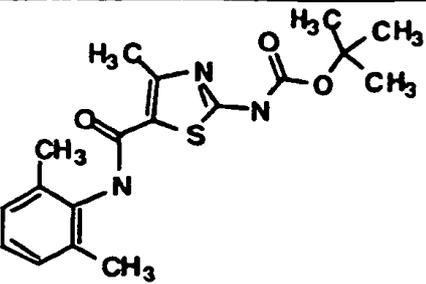
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
40		1,1-Dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[(metilfenilamino)carbonyl]-2-tiazolil]carbámico	3,75
41		1,1-Dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[[3,4,5-trimetoxifenil]amino]carbonyl]-2-tiazolil]carbámico	3,84
42		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[2,6-bis(1-metiletil)fenil]amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,40
43		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	2,45
44		1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[[[(3,4-difluorofenil)metil]amino]carbonyl]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,97

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
45		Metiléster <i>N</i> -[[2-[[[(1,1-dimeteletoxi)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolil]carbonil]-L-leucina	3,99
46		Metiléster de ácido 5-[[[2-[[[(1,1-dimeteletoxi)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolil]carbonil]amino]-4-oxopentanoico	3,27
47		1,1-Dimeteleléster de ácido 5-[[[2-(etiltio)etil]amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,75
48		1,1-Dimeteleléster de ácido 5-[[[bis(3-metilbutil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	4,67
49		1,1-Dimeteleléster de ácido 5-[[[etil(1-metelel)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,84

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
50		2-[[[(3,5-Diclorofenil)amino]tioxometil]hidracida de ácido 2-[[[(1,1-dimiletotoxi)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxílico	4,66
51		1,1-Dimiletileléster de ácido [5-[[bis(2-etoxietil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,83
52		1,1-Dimiletileléster de ácido [4-metil-5-[[3-[(trifluoroacetil)amino]-1-pirrolidinil]carbonil]-2-tiazolil]carbámico	3,47
53		1,1-Dimiletileléster de ácido [5-[[[(2,6-dimetilfenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico	3,87

Ejemplos 54 a 129*Procedimiento general*

- 5 Los compuestos **54 a 129** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación. Se añadió diisopropiletilamina (60 µl, 0,34 mmol) a una mezcla de amina **2** (30 mg, 0,11 mmol), ácido carboxílico apropiado (0,13 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19,5 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propilcarbodiimida (26,8 mg, 0,14 mmol) en THF (0,4 ml). Se calentó la mezcla en un tubo cerrado herméticamente bajo argón a 45°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (4 ml) y se lavó con una solución
- 10 ac. de HCl 2N (2 ml, x 3). Se pasó la solución de diclorometano a través de una columna de intercambio catiónico SCX Varian (2 g, 6 cm³) en una unidad robótica Gilson. Se eluyó la columna consecutivamente con acetonitrilo-metanol (10 ml, 4:1), metanol-amoniaco metanólico 2M (3 ml, 4:1) y solución de amoniaco metanólico 2M (3 ml, x 4). Se recogieron las fracciones por separado usando la unidad robótica Gilson. Se concentró y se secó al vacío la

5

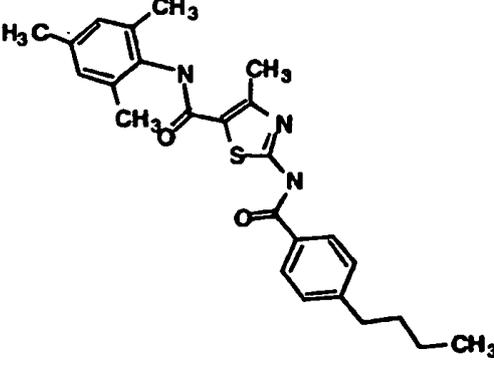
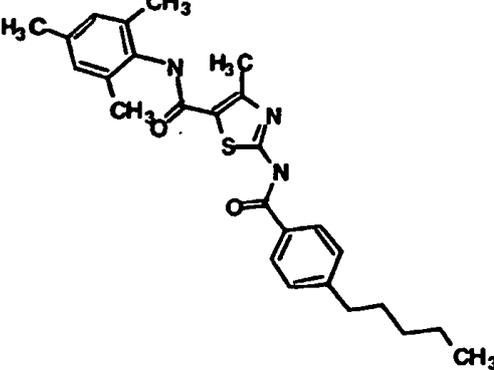
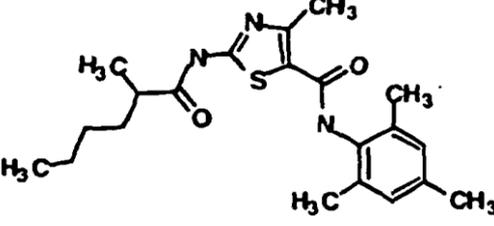
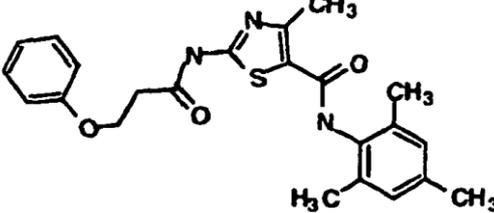
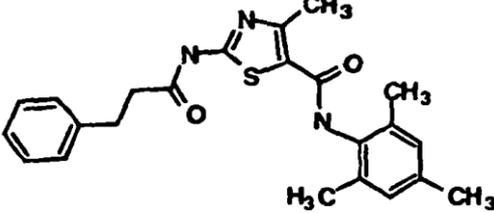
fracción que contenía el producto. "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: Columna Ballastic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, λ = 220nm para los compuestos **54-127**. Para los compuestos **128-129** las condiciones de la CLAR son: columna corta Zorbax S8-C18 de 4,5 mm x 7,5 cm, gradiente de 8 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 2,5 ml/min, λ = 217nm.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
54		2-[(2,2-Dicloro-1-metilciclopropil)carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,22
55		2-[(Ciclohexilacetil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,47
56		2-[(2,5-Difluoro-benzoil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,15
57		2-[(5-Bromo-2-clorobenzoil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,37
58		2-[(3-Cianobenzoil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,06

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
59		2-[[4-(Acetilamino)-benzoi]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,60
60		4-Metil-2-[[3-(trifluorometil)benzoi]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,45
61		4-Metil-2-[[2-(2-feniletil)benzoi]-amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,64
62		2-[[3,5-Dimetil-benzoi]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,49
63		2-[[4-Etenil-benzoi]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	

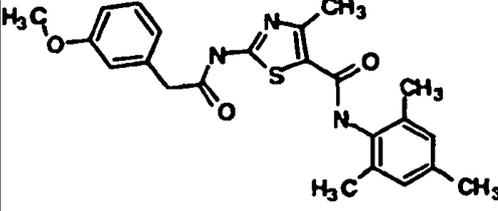
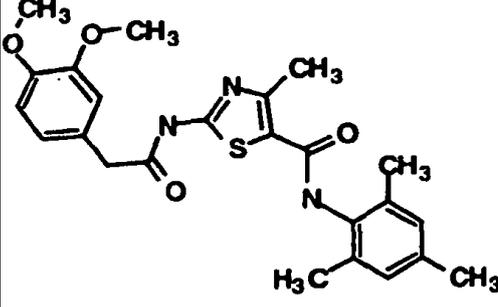
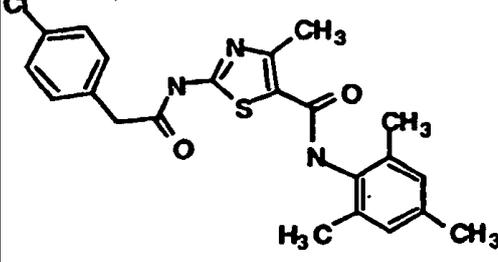
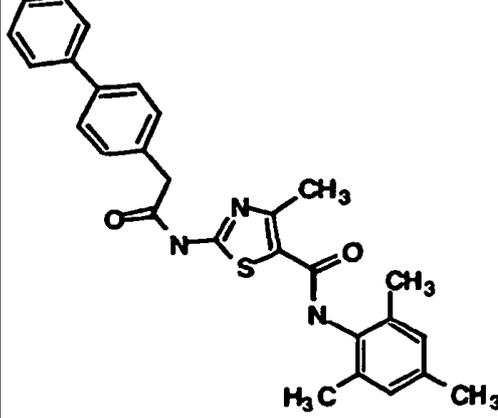
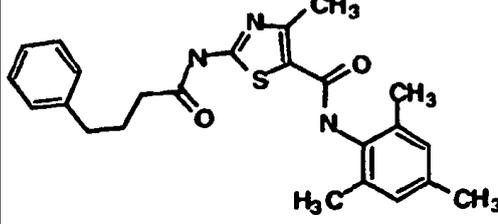
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
64		2-[(4-Butil-benzoil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,58
65		4-Metil-2-[(4-pentilbenzoil)amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,76
66		4-Metil-2-[(2-metil-1-oxohexil)amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,41
67		4-Metil-2-[(1-oxo-3-fenoxipropil) amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,21
68		4-Metil-2-[(1-oxo-3-fenilpropil)amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,26

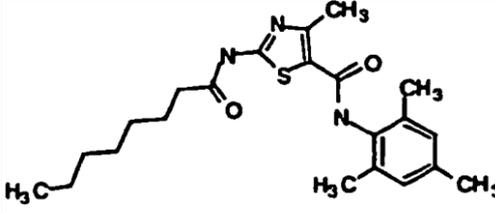
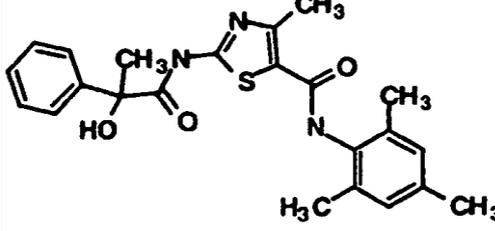
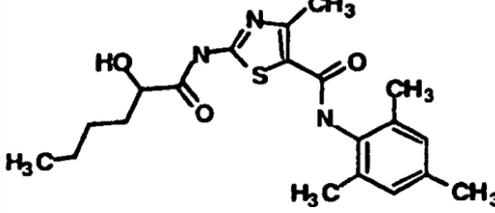
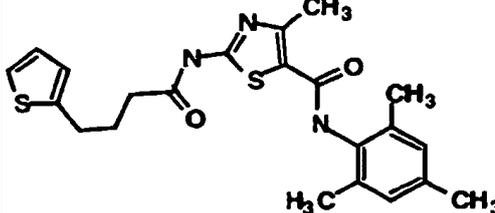
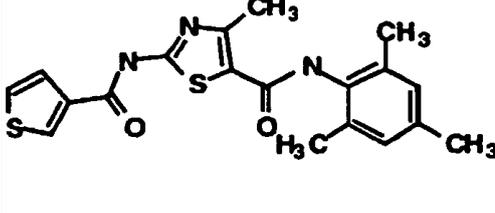
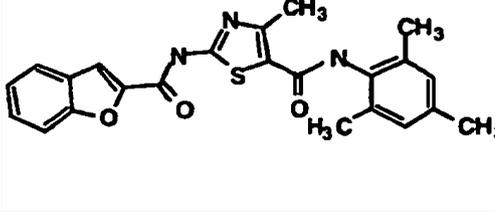
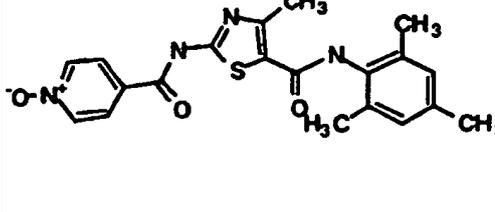
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
69		2-[[3-(2-Metoxi-fenil)-1-oxopropil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,31
70		4-Metil-2-[(2-naftelenilacetil)-amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,43
71		2-[(Difenil-acetil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,13
72		2-[[[(2-Cloro-6-fluorofenil)acetil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,17
73		4-Metil-2-[[[(2-metilfenil)-acetil]amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazolcarboxamida	3,95

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
74		2-[[[(3-Metoxi-fenil)acetil]amino]-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,4,11
75		2-[[[(3,4-Dimetoxi-fenil)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,90
76		2-[[[(4-Cloro-fenil)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,34
77		2-[[[(1,1'-Bifenil)-4-ilacetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,60
78		4-Metil-2-[(1-oxo-4-fenilbutil)amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,40

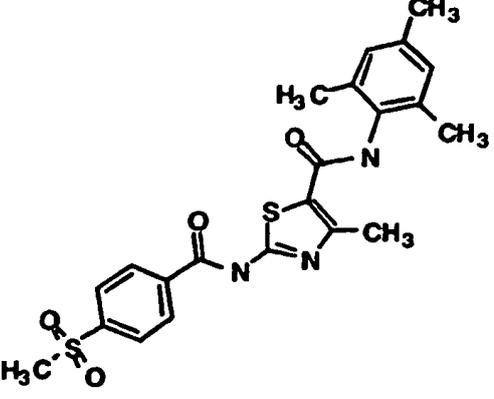
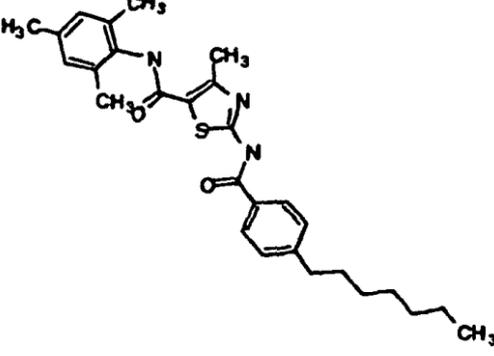
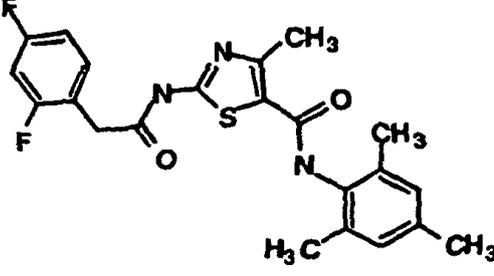
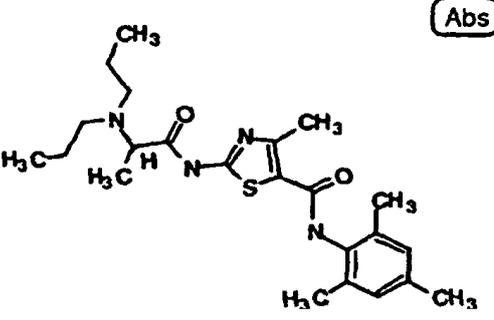
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
79		4-Metil-2-[(1-oxooctil)amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,65
80		2-[(2-Hidroxi-2-fenil-1-oxopropil) amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,13
81		2-[(2-Hidroxi-1-oxohexil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,14
82		4-Metil-2-[[1-oxo-4-(2-tienil)-butil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,32
83		4-Metil-2-[(3-tienilcarbonil)amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,04
84		2-[(2-Benzofuranil-carbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,37
85		N-óxido de N-[4-Metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-4-piridinacarboxamida	3,50

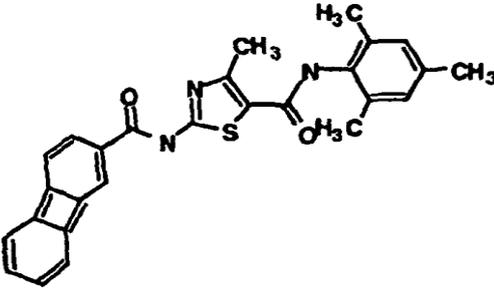
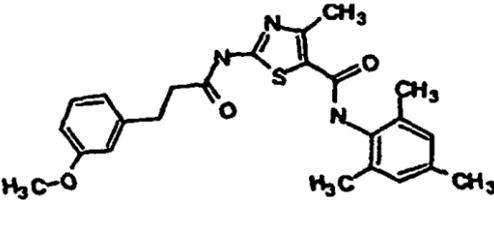
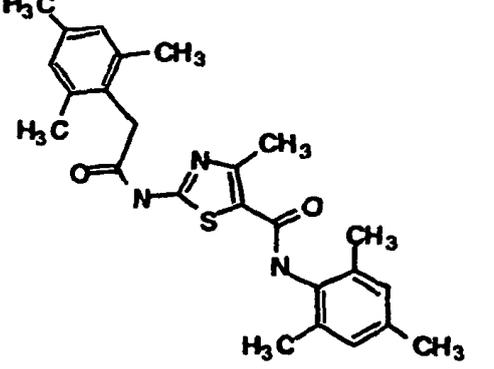
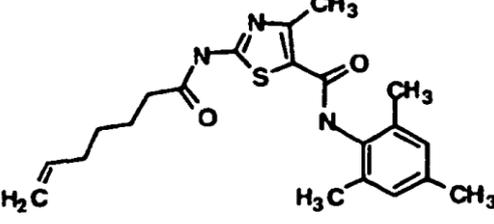
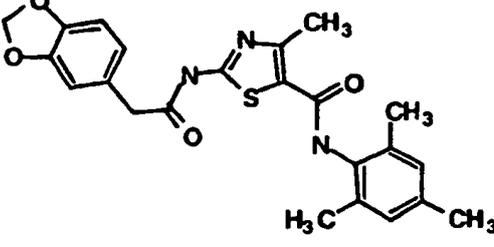
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
86		6-Cloro- <i>N</i> -[4-metil-5-[[2,4,6-trimetilfenil]amino]carbonyl]-2-tiazolil]-3-piridincarboxamida	4,08
87		<i>N</i> -[4-Metil-5-[[2,4,6-trimetilfenil]amino]carbonyl]-2-tiazolil]-3-piridinacarboxamida	3,56
88		<i>N</i> -[4-Metil-5-[[2,4,6-trimetilfenil]amino]carbonyl]-2-tiazolil]-3-quinolinacarboxamida	4,11
89		4-Metil-2-[[[4-nitrofenil]acetil]-amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,08
90		4-Metil-2-[[2,4,6-triclorobenzoil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,45
91		4-Metil-2-[[[2-[[3-(trifluorometil)-fenil]amino]benzoil]-amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,86
92		4-Metil-2-[[[4-(4-nitrofenil)-1-oxobutil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,28

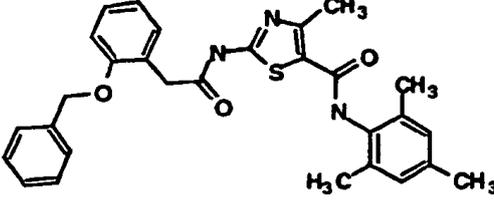
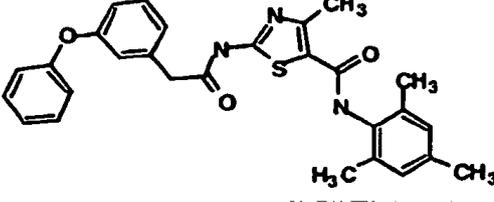
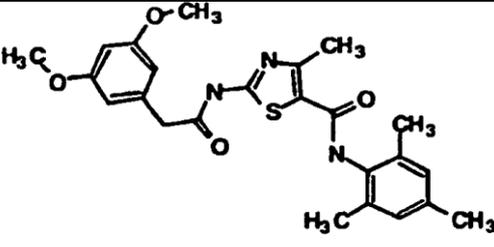
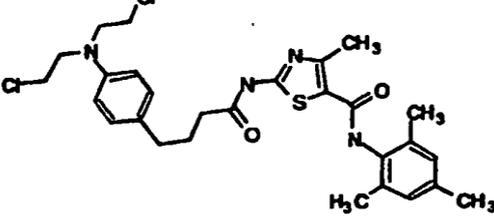
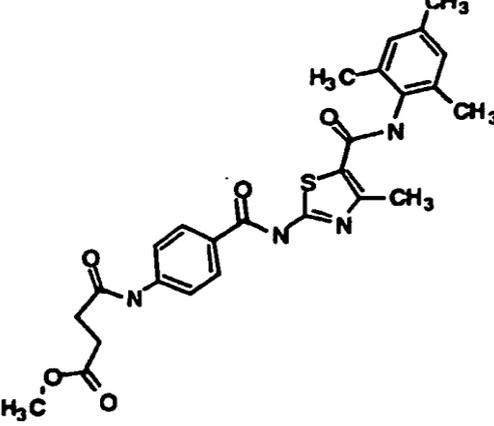
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
93		1-Metil-2-[[4-(metilsulfonil)-benzoil]-amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	3,79
94		2-[(4-Heptilbenzoil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	
95		2-[[[(2,4-Difluoro-fenil)acetil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,15
96		(S)-2-[[2-(Dipropilamino)-1-oxopropil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,20

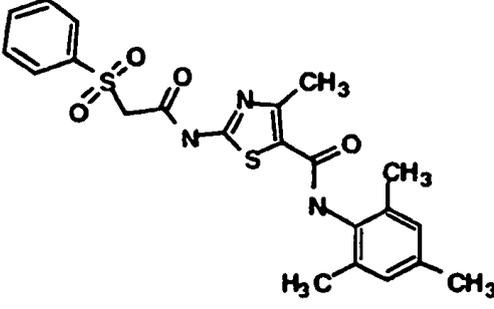
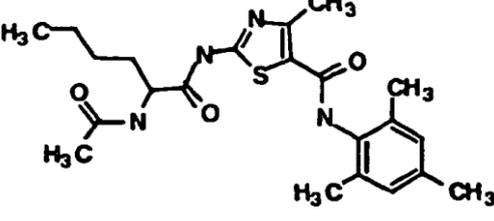
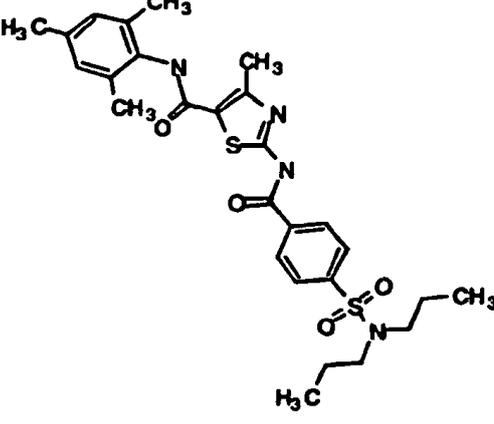
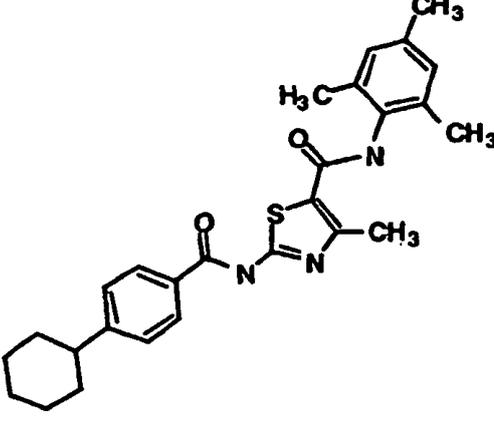
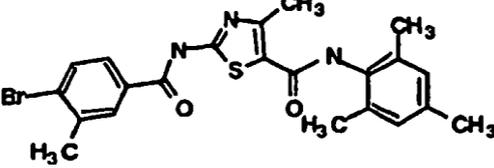
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
97		2-[(2-Bifenil-enecarbonil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,64
98		2-[[3-(3-Metoxifenil)-1-oxopropil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,26
99		4-Metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-2-[[2,4,6-trimetil-fenil]acetil]amino]-5-tiazolcarboxamida	4,52
100		4-Metil-2-[(1-oxo-6-heptenil)amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,47
101		2-[[1,3-Benzodioxol-5-il]acetil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,07

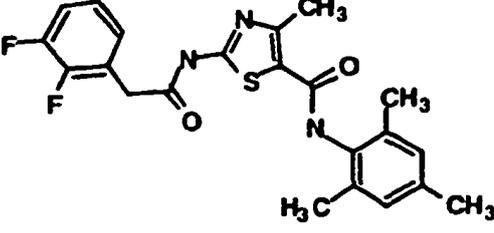
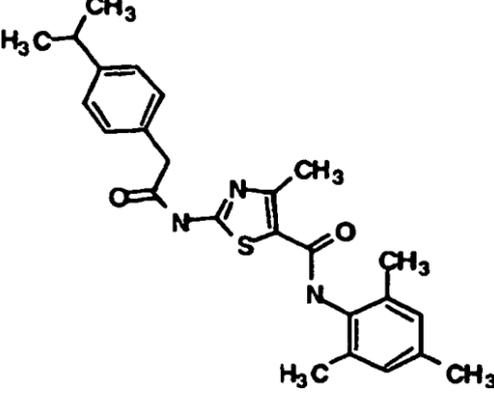
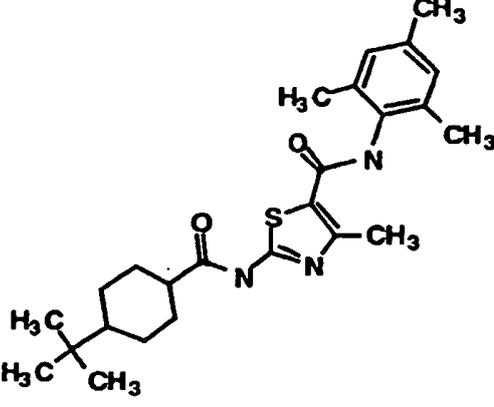
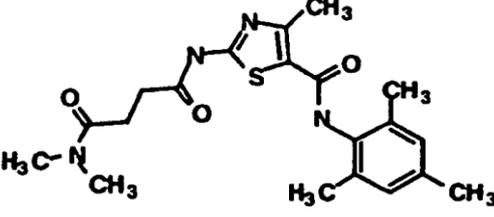
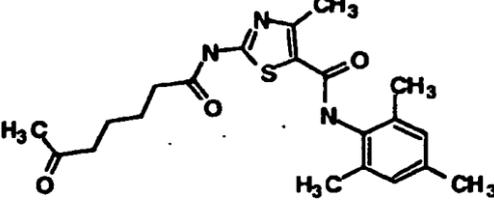
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
102		4-Metil-2-[[[2-(fenilmetoxi)fenil]acetil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,46
103		4-Metil-2-[[[3-fenoxifenil]acetil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,56
104		2-[(3,5-Dimetoxi-fenil)acetil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,13
105		2-[[4-[4-[Bis(2-cloroetil)amino]fenil]-1-oxobutil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,75
106		Metiléster de ácido 4-[[4-[[[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-amino]-carbonil]fenil]-amino]-4-oxobutanoico	4,03

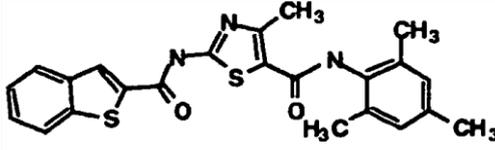
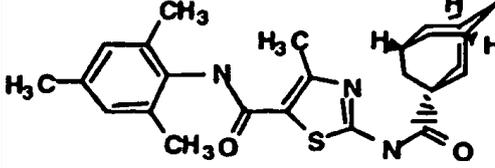
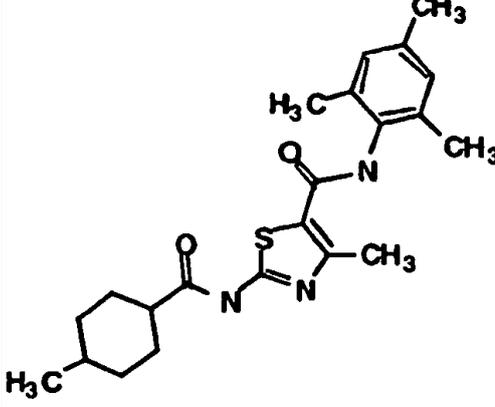
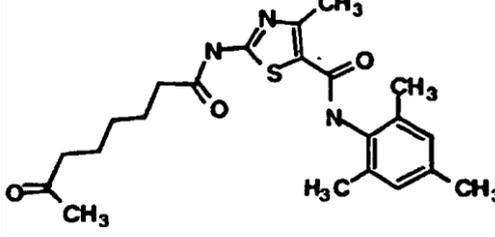
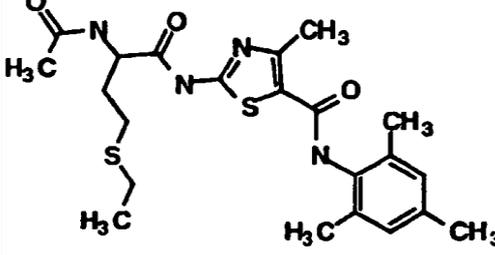
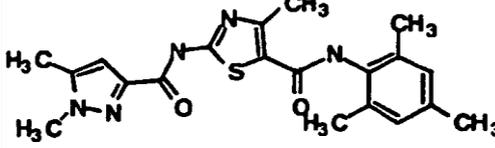
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
107		4-Metil-2-[[[fenil-sulfonil]acetil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	3,77
108		2-[[2-(Acetilamino)-1-oxohexil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,99
109		2-[[4-[(Dipropil-amino)sulfonil]benzoil] amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,51
110		2-[(4-Ciclohexil-benzoil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,94
111		2-[(4-Bromo-3-metilbenzoil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,80

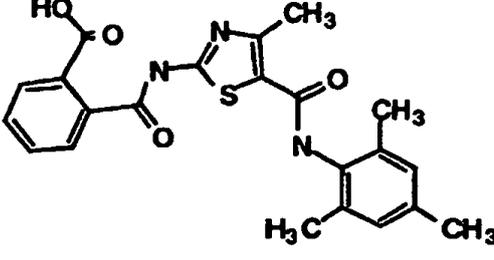
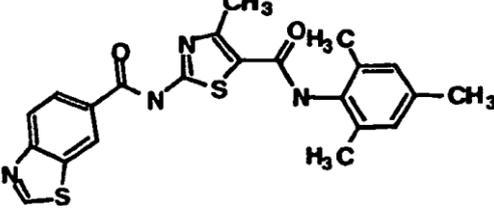
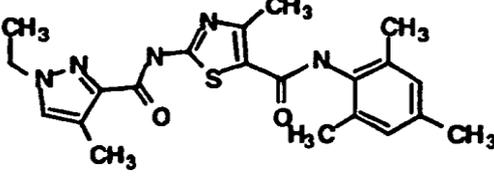
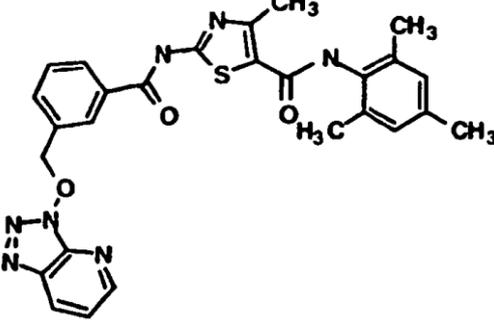
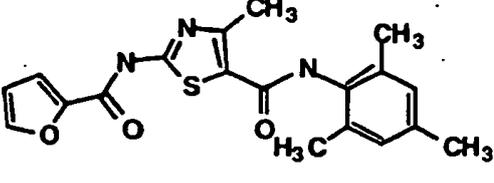
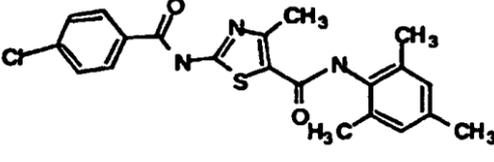
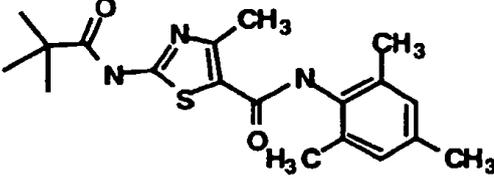
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
112		2-[[[(2,3-Difluorofenil)acetil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,14
113		4-Metil-2-[[[4-(1-metiletil)fenil]acetil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,56
114		2-[[[4-(1,1-Dimetil-etil)ciclohexil]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,85
115		N,N-Dimetil-N'-[4-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]butanodiamida	3,50
116		2-[(1,6-Dioxohexil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,40

(Continuación)

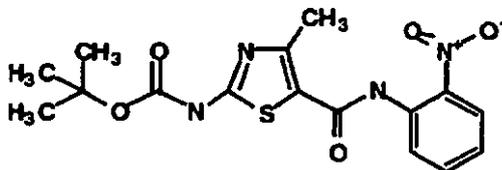
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
117		2-[(Benzo[b]tiofen-2-ilcarbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,53
118		2-[(1-Adamantil-carbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,66
119		4-Metil-2-[[[(4-metilciclohexil)carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,48
120		2-[(1,7-Dioxooctil)-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,88
121		2-[[2-(Acetilamino)-4-(etiltio)-1-oxobutil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,93
122		1,5-Dimetil-N-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-1H-pirazol-3-carboxamida	3,91

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
123		Ácido 2-[[[4-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]carbonil]benzoico	3,70
124		N-[4-Metil-5-[(2,4,6-trimetil-fenil) amino]carbonil]-2-tiazolil]-6-benzotiazolcarboxamida	4,18
125		1-Etil-4-metil-N-[4-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]carbonil]-2-tiazolil]-1H-pirazol-3-carboxamida	4,09
126		4-Metil-2-[[3-[(3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metil]benzoil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,15
127		2-[(2-Furanil-carbonil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,45
128		2-[(4-Clorobenzoil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,85
129		2-[(2,2-Dimetil-1-oxopropil)amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,30

Ejemplo 130

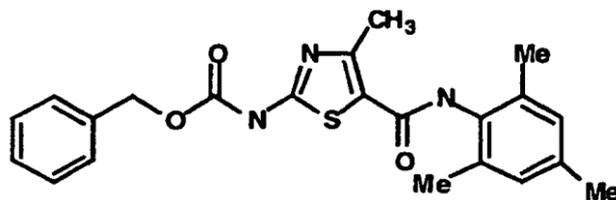
Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [4-etil-5-[(2-nitrofenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico



- 5 Se añadieron 2-nitroanilina (55 mg, 0,4 mmol) y diisopropiletilamina (70 μ l, 0,4 mmol) en gotas a una solución agitada de cloruro de ácido 2-*tert*-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico **1C** (100 mg, 0,36 mmol) en diclorometano (3 ml). Tras 16 h a T.A., se añadió 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (22 mg, 0,18 mmol) y se agitó la mezcla durante 3,5 h más. Se evaporó el disolvente al vacío. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 5% en hexanos seguido de EtOAc al 20% en hexanos proporcionó el compuesto del título (15 mg, 11%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo 131

Preparación de fenilmetiléster de ácido [4-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico



A. Etil-2-benciloxycarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato

- 15 Se añadió una solución ac. de NaHCO₃ 3M (10 ml, 30 mmol) a una solución agitada de etil-2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato (372 mg, 2 mmol) en THF (20 ml) a 0-5°C. Se añadió cloroformiato de bencilo (500 μ l). Tras 2 h, se añadió más cloroformiato de bencilo (500 μ l) y se agitó la solución bifásica durante 2 h más a 0-5°C. Se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 10% en hexanos seguido de EtOAc al 20% y 30% en hexanos proporcionó el compuesto del título (310 mg, 48%) en forma de un sólido blanco.
- 20

B. Ácido 2-benciloxycarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxílico

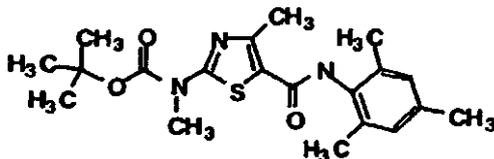
El compuesto **131B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3B**, a excepción del uso de **131A**, dando el compuesto del título **131B** en forma de un polvo blanco (77%).

C. Fenilmetiléster de ácido [4-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico

- 25 Se añadió diisopropiletilamina (70 μ l, 0,41 mmol) a una solución de **131B** (100 mg, 0,34 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (60 μ l, 0,41 mmol), y hexafluorofosfato [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (HATU, 160 mg, 0,41 mmol). Se agitó la mezcla a T.A. durante 24 h, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución ac. De HCl 2N (x 3), salmuera, y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con éter (40 ml), obteniéndose el compuesto del título (100 mg, 77%) en forma de un sólido de color blanco roto.

Ejemplo 132

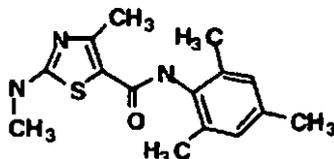
Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido metil[4-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico



El compuesto **132** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1**, a excepción del uso de etil-2-*tert*-butoxicarboniloxiaminometil-4-metil-tiazol-5-carboxilato, dando el compuesto del título **132** en forma de un sólido.

Ejemplo 133

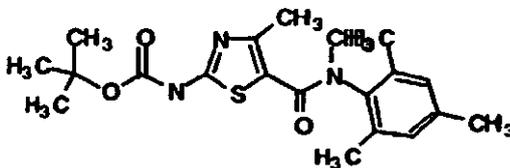
Preparación de trifluoroacetato de 4-metil-2-(metilamino)-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida (1:1)



5 El compuesto **133** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **132**, dando el compuesto del título **133** en forma de un sólido blanco (91%).

Ejemplo 134

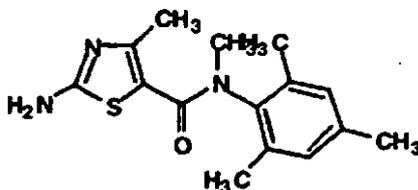
Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[[metil(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico



10 El compuesto **134** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1**, a excepción del uso de *N*-metil-2,4,6-trimetilanilina, dando el compuesto del título **134** en forma de un sólido blanco (60%).

Ejemplo 135

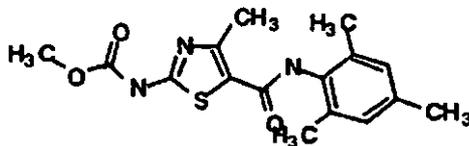
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*,4-dimetil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida (1:1)



15 El compuesto **135** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **134**, dando el compuesto del título **135** en forma de un sólido blanco (97%).

Ejemplo 136

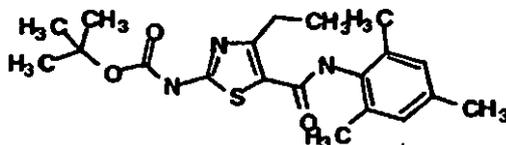
Preparación de metiléster de ácido [4-metil-5[[2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico



20 Se agitó una mezcla de **2** (100 mg, 0,36 mmol), piridina (87 μ l, 1,08 mmol), cloroformato de metilo (111 μ l, 1,44 mmol) en diclorometano (3 ml) a T.A. durante 1,5 h. Se diluyó la solución con diclorometano y se lavó con solución ac. de NaHCO₃ (20 ml, x 2), salmuera; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con éter, obteniéndose el compuesto del título (88 mg, 82%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 137

Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [4-etil-5[[2,4,6-trimetilfenil)aminocarbonil]-2-tiazolil]carbámico

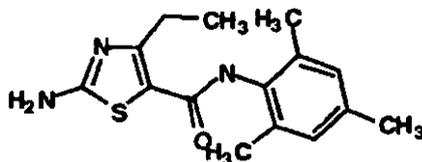


25

El compuesto **137** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1**, a excepción del uso de metil-2-amino-4-etil-tiazol-5-carboxilato, dando el compuesto del título **137** en forma de un sólido blanco (70%).

Ejemplo 138

Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-4-etil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

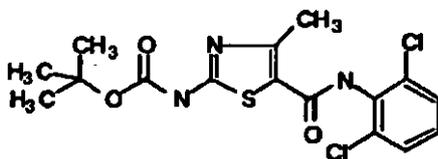


5

El compuesto **138** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **137**, dando el compuesto del título **138** en forma de un sólido blanco (89%).

Ejemplo 139

Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [5-[(2,6-diclorofenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico



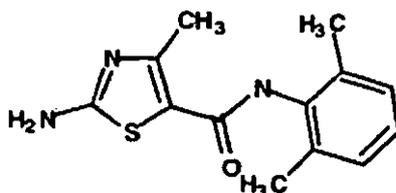
10

Se añadió una solución 1M de bis-trimetilsililamida de sodio (290 μ l, 0,29 mmol) a una solución agitada de 2,6-dicloroanilina (13,4 mg, 0,08 mmol) en THF (1 ml). Tras 30 min, se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió **1C** (30 mg, 0,11 mmol) en una porción. Se dejó calentar la mezcla hasta la T.A. y se agitó durante 16 h. Se diluyó la solución con diclorometano y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (2 ml, x 3), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se cromatógrafió el residuo sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 30% en hexanos, obteniéndose el compuesto del título (20 mg, 45%) en forma de un sólido amarillo claro.

15

Ejemplo 140

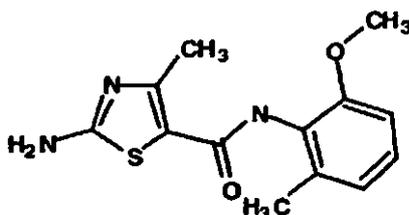
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-N-(2,6-dimetilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



20 El compuesto **140** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **53**, dando el compuesto del título **140** en forma de un sólido color tostado claro (100%).

Ejemplo 141

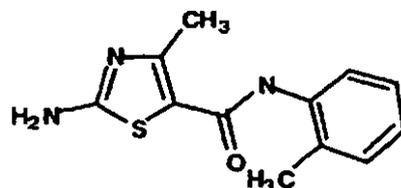
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-N-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



25 El compuesto **141** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **13**, dando el compuesto del título **141** en forma de un sólido de color blanco roto (100%).

Ejemplo 142

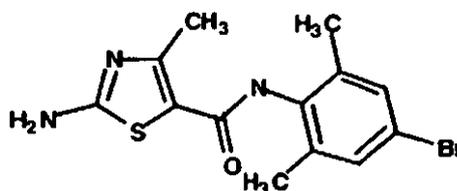
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-N-(2-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



5 El compuesto **142** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **18**, dando el compuesto del título **142** en forma de un sólido color tostado claro (90%).

Ejemplo 143

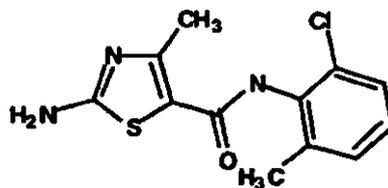
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-N-(2,6-dimetil-4-bromofenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



10 El compuesto **143** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **15**, dando el compuesto del título **143** en forma de un sólido color tostado claro (70%).

Ejemplo 144

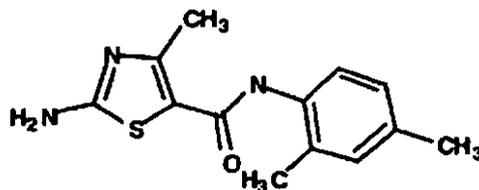
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



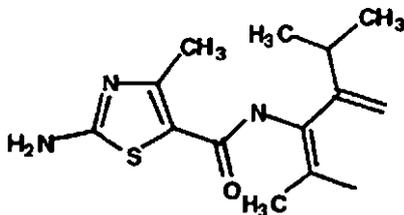
15 El compuesto **144** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **19**, dando el compuesto del título **144** en forma de un sólido color tostado claro (81%).

Ejemplo 145

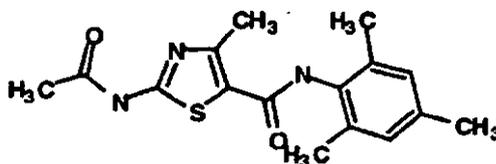
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-N-(2,4-dimetilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)



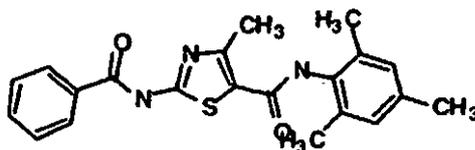
20 El compuesto **145** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **17**, dando el compuesto del título **145** en forma de un sólido color tostado claro (68%).

Ejemplo 146Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*-(2-metil-6-isopropilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida (1:1)

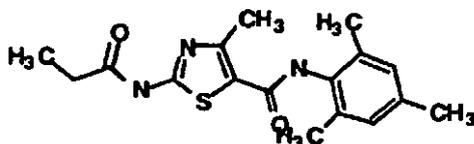
5 El compuesto **146** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **16**, dando el compuesto del título **146** en forma de un sólido color tostado claro (100%).

Ejemplo 147Preparación de 2-(acetilamino)-4-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

10 Se agitó una mezcla de **2** (54 mg, 0,2 mmol), anhídrido acético (22 μ l, 0,23 mmol), dimetilaminopiridina (3 mg) en diclorometano (4,5 ml) a T.A. durante 4,5 h. Se diluyó la mezcla con diclorometano (65 ml) y se lavó con solución ac. de HCl 1N (20 ml), agua; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 35% en hexanos, obteniéndose el compuesto del título (43 mg, 69%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 14815 Preparación de 2-(benzoilamino)-4-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

20 Se agitó una solución de **2** (100 mg, 0,36 mmol) y anhídrido benzoico (226 mg, 1 mmol) en diclorometano (10 ml) y piridina (2 ml) a T.A. durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (15 ml, x 2), solución ac. de NaHCO₃ al 10% (20 ml, x 2); se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 30% en hexanos seguido de EtOAc al 50% en hexanos, obteniéndose el compuesto del título contaminado con ácido benzoico. Se disolvió el sólido en EtOAc (40 ml) y se lavó con solución sat. de KHCO₃ (15 ml, x 4), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, obteniéndose el compuesto del título (110 mg, 80%) en forma de un sólido blanco.

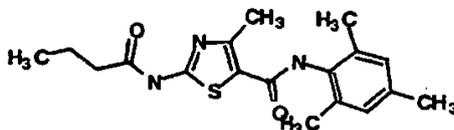
Ejemplo 14925 Preparación de 4-metil-2-[(1-oxopropil)amino]-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

30 Se agitó una mezcla de **2** (100 mg, 0,36 mmol), anhídrido propiónico (332 μ l, 2,58 mmol) en diclorometano (10 ml) y piridina (4 ml) a T.A. durante 3 h. Se añadió dimetilaminopiridina (122 mg, 1 mmol) y se agitó la mezcla durante 1,5 h más. Se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó con solución ac. de HCl 1N (25 ml, x 3), solución ac. de NaHCO₃ (20 ml, x 2), agua (20 ml), salmuera; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo

sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 20% en hexanos, obteniéndose el compuesto del título (81 mg, 68%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 150

Preparación de 4-metil-2-[(1-oxobutil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

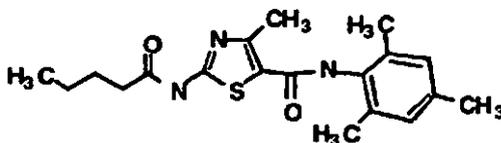


5

El compuesto **150** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **149**, a excepción del uso de anhídrido butírico, dando el compuesto del título **150** en forma de un sólido blanco (76%).

Ejemplo 151

Preparación de 4-metil-2-[(1-oxopentil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

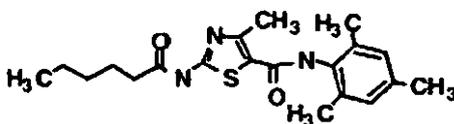


10

El compuesto **151** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **149**, a excepción del uso de anhídrido valérico, dando el compuesto del título **151** en forma de un sólido blanco (77%).

Ejemplo 152

Preparación de 4-metil-2-[(1-oxohexil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

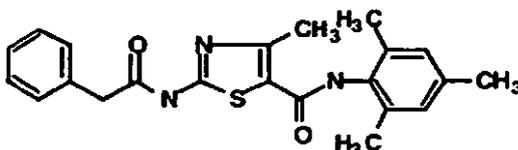


15

El compuesto **152** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **149**, a excepción del uso de anhídrido hexanoico, dando el compuesto del título **152** en forma de un sólido blanco (75%).

Ejemplo 153

Preparación de 4-metil-2-[(fenilcetil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

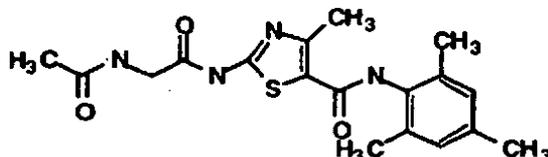


20

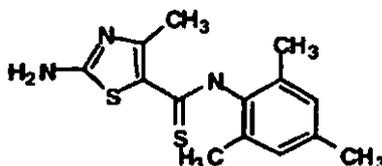
Se agitó mecánicamente una solución de amina **2** (50 mg, 0,18 mmol), diisopropiletilamina (101 µl, 0,58 mmol), ácido fenilacético (27,2 mg, 0,20 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (29,4 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propilcarbodiimida (42,2 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (0,62 ml) en un vial cerrado herméticamente durante 16 h. Se pasó la mezcla de reacción a través de una columna de intercambio iónico SCX Varian (2 g/6 cm³) y se eluyó con acetonitrilo-metanol (10 ml, 4:1) seguido de solución de amoníaco metanólico 2M (9 ml). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y luego se concentraron. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (x 3), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró, obteniéndose el compuesto del título (39 mg, 55%) en forma de un sólido color tostado.

25

30

Ejemplo 154Preparación de 2-[[acetilamino]acetil]amino]-4-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-6-tiazolcarboxamida

- 5 Se calentó hasta 50°C durante una noche una solución de amina **2** (50 mg, 0,18 mmol), diisopropiletilamina (400 µl, 2,3 mmol), *N*-acetilglicina (42 mg, 0,36 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) y clorhidrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propil-carbodiimida (72 mg, 0,36 mmol) en THF (5 ml). Se enfrió la mezcla, se diluyó con diclorometano (60 ml) y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (20 ml), solución ac. sat. de KHCO₃ (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el sólido en bruto con éter (10 ml), se filtró y se lavó con éter (5 ml, x 3), obteniéndose el compuesto del título (40 mg, 59%) en forma de un sólido de color blanco roto.

Ejemplo 155Preparación de 2-amino-4-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

- 15 Se calentó hasta 100°C durante 4 h una suspensión de **2** (50 mg, 0,18 mmol) y reactivo de Lawesson (44 mg, 0,11 mmol) en tolueno (0,23 ml). Se añadió más reactivo de Lawesson (44 mg, 0,11 mmol) y se calentó la mezcla durante 3,5 h más. Se cromatografió la mezcla en bruto sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 50% en hexanos seguido de EtOAc al 70% en hexanos, obteniéndose un sólido amarillo que se trituró con hexanos (6 ml), obteniéndose el compuesto del título (11 mg, 21%) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplos 156 a 170*Procedimiento general*

- 20 El compuestos **156** a **170** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación. Se añadió diisopropiletilamina (60 µl, 0,34 mmol) a una mezcla de amina **2** (30 mg, 0,11 mmol), ácido carboxílico apropiado (0,13 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19,5 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de etil-3-(3-dimetilamino)-propilcarbodiimida (26,8 mg, 0,14 mmol) en THF (1 ml). Se calentó la mezcla en un tubo cerrado herméticamente bajo argón a 45°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (4 ml) y se lavó con una solución
- 25 ac. de HCl 2N (2 ml, x 3), se secó (Na₂SO₄) y se concentró usando un Speed Vac. Los productos en bruto bien se trituraron con diclorometano-éter (5 ml, 1:1) o se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: EtOAc al 50% en hexanos y EtOAc). "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: columna Ballastic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, λ = 220nm.
- 30

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
156		2-[(4-Bromobenzoyl)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,03
157		4-Metil-2-[(4-nitrobenzoyl)amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,87

158		2-[(4-Cianobenzoil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,70
159		4-Metil-2-[[[(5-nitro-2-furanyl)carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,63
160		4-Metil-2-[(2-tienilcarbonil)amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,60
161		Metiléster de ácido 4-[[[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]carbonil]benzoico	4,99
162		2-[(5-Isloxazolilcarbonil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,87
163		2-[(3-Furanilcarbonil)amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,54
164		2-[[[(2,4-Dimetil-5-tiazolil)carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,74
165		2-[[[(4-Metoxi-3-tienil)carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,75
166		4-Metil-2-[[[(5-nitro-3-tienil)carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,78

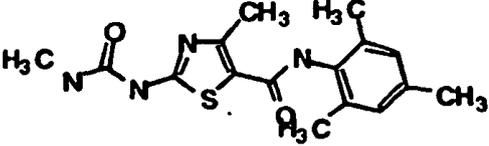
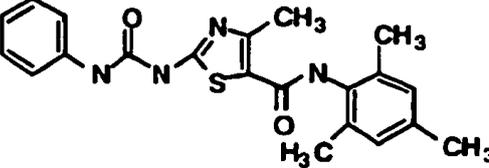
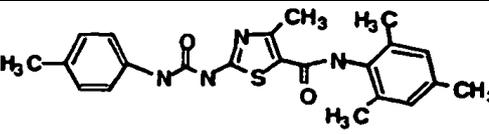
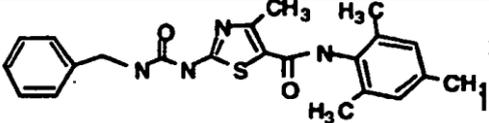
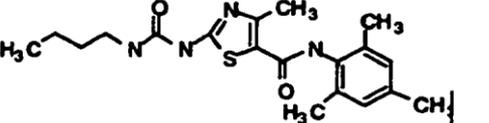
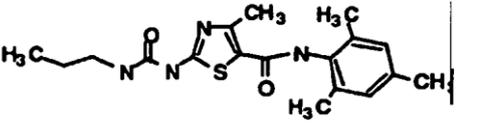
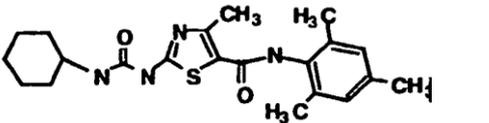
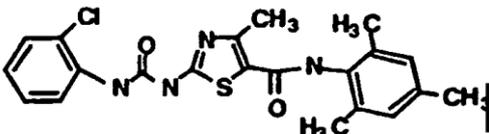
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
167		2-[[[4-[(4-Clorofenil)tio]-3-tienil] carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	5,27
168		2-[[[5-Cloro-4-metoxi-3-tienil] carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5- tiazolcarboxamida	5,04
169		2-[[[2-(4,5-Dihidro-4,4-dimetil-2-oxazolil)-3-tienil]carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,13
170		2-[[[2-Acetil-3-tienil] carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,54

Ejemplos 171 a 180*Procedimiento general*

- 5 Los Compuestos **171 a 180** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se agitó una mezcla de **2** (80 mg, 0,29 mmol), isocianato apropiado (0,87 mmol) y piridina (2 ml) en THF (3,5 ml) a T.A. durante una noche. En algunos casos, se calentó la mezcla de reacción hasta 60-70°C durante 5 h. Algunas de estas reacciones se llevaron a cabo a T.A. durante una noche en presencia de *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano y se lavó con solución ac. de HCl 1N (x 3), agua y salmuera; se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se purificó el producto en bruto bien mediante trituración con éter o mezcla de éter-hexanos o mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (disolvente de elución EtOAc al 20-40% en hexanos) seguida de trituración o pasándolo a través de un cartucho SCX de intercambio catiónico Varian, y consecutivamente, se eluyó con metanol (5 ml), diclorometano (5 ml), acetonitrilo-metanol (10 ml, 4:1) y metanol-amoniaco metabólico 2M (10 ml, 4:1), obteniéndose el compuesto del título. "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: para los compuestos **171-172,175** y **177** las condiciones de la CLAR son: columna corta Zorbax S8-C18 de 4,5 mm x 7,5 cm, gradiente de 30 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 2,5 ml/min, λ = 217nm. Para el resto de los compuestos las condiciones de la CLAR son: columna corta Zorbax S8-C18 de 4,5 mm x 7,5 cm, gradiente de 8 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 2,5 ml/min, λ = 217 nm.

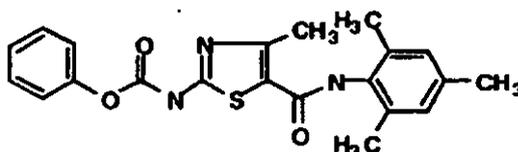
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
171		4-Metil-2-[[[(metil-amino)carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	24,48
172		4-Metil-2-[[[(fenil-amino)carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	30,45
173		4-metil-2-[[[(4-metilfenil)amino] carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,81
174		4-Metil-2-[[[(fenil-metil)amino] carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,52
175		2-[[[(Butilamino)carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	30,49
176		4-Metil-2-[[[(propilamino)carbonil] amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	7,41
177		2-[[[(Ciclohexilamino)carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	27,21
178		2-[[[(2-Cloro-fenil)amino] carbonil] amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,99

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
179		2-[[[(3-Fluorofenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,87
180		2-[[[(2,6-Dimetil-fenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,92

Ejemplo 181

Preparación de feniléster de ácido [5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-4-metil-2-tiazolil]carbámico



5

Se añadió una solución ac. de KHCO_3 al 10% (170 ml) a una solución agitada de **2** (1,02 g, 3,7 mmol) en THF (130 ml). Se añadió fenilcloroformiato (1,39 ml, 11,1 mmol) en gotas. Se agitó la mezcla bifásica a T.A. durante una noche, se diluyó con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (50 ml, x 2) y salmuera. Se separó el extracto orgánico, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 10% en hexanos, obteniéndose el compuesto del título (980 mg, 69%) en forma de un sólido.

10

Ejemplos 182 a 236*Procedimiento general*

Los Compuestos **182 a 236** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se agitó una solución de fenilcarbamato **181** (20 mg, 0,054 mmol) y la amina apropiada (0,08 mmol) en THF-acetonitrilo (3 ml, 1:1) a T.A. durante una noche. Algunas de las reacciones necesitaron calentamiento hasta 60°C durante 4 h a una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (4 ml) y se lavó con solución ac. de HCl 1N (1,5 ml, x 2), solución ac. De NaOH 1N (1,5 ml, x 2). Se separó el extracto de diclorometano, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró, obteniéndose el producto del título.

15

"T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: para los compuestos **182-192** las condiciones de la CLAR son: columna corta Zorbax SB-C18 de 4,5 mm x 7,5 cm, gradiente de 8 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H_2O al 90%, H_3PO_4 al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H_2O al 10%, H_3PO_4 al 0,2%), caudal de 2,5 ml/min, $\lambda = 217\text{nm}$. Para los compuestos 193-236 las condiciones de la CLAR son: columna Ballastic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H_2O al 90%, H_3PO_4 al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H_2O al 10%, H_3PO_4 al 0,2%), caudal de 4 ml/min, $\lambda = 220\text{nm}$.

20

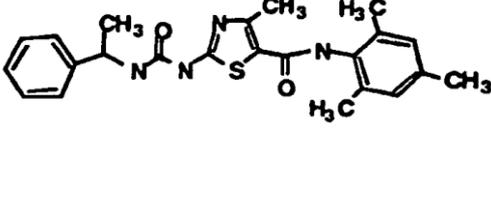
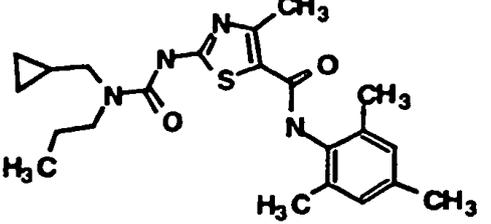
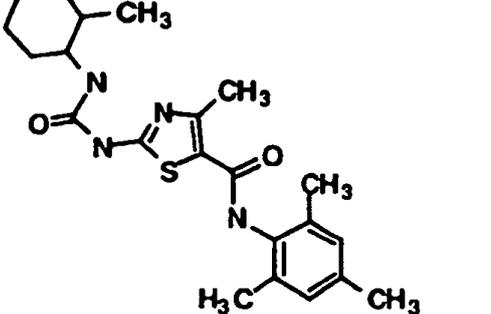
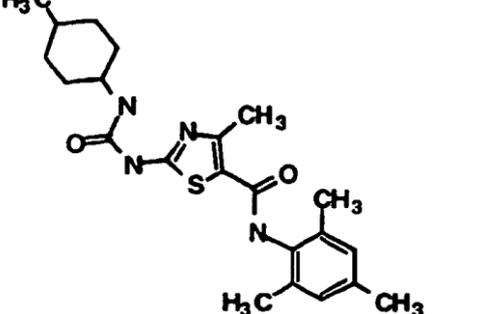
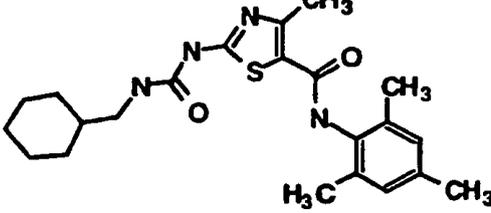
25

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
182		4-Metil-2-[[[(2-feniletil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	8,83

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
183		2-[[[Hexilamino]carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	9,01
184		2-[[[(1,1-Dimetil-etil)amino] carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,48
185		2-[[[(3-Fluoro-4-metilfenil)amino] carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,92
186		2-[[[(4-Metoxifenil)amino] carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,57
187		2-[[[Diethylamino]carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,19
188		2-[[[Bis(1-metil-etil)amino] carbonil]-amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,90
189		4-Metil-2-[[[metil-(fenilmetil) amino]-carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	8,56
190		4-Metil-2-[[[metil-fenilamino] carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,39
191		2-[[[Ciclohexilmetilamino] carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,84

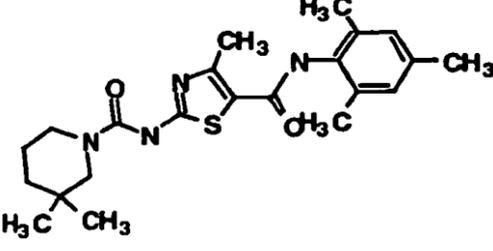
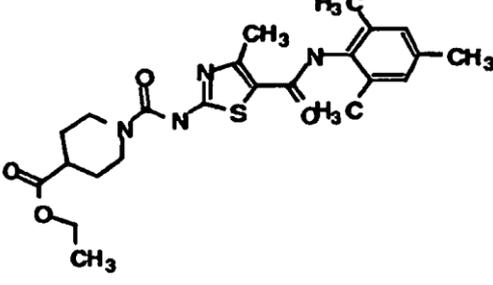
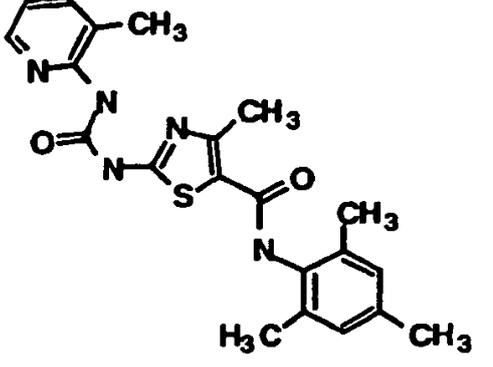
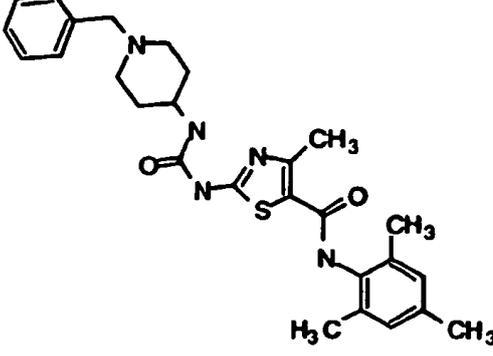
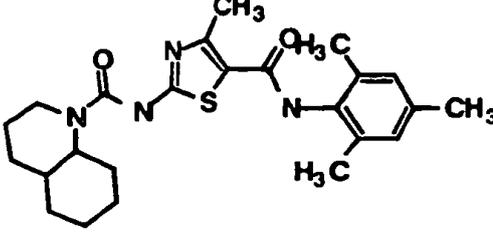
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
192		4-Metil-2-[[[(1-feniletil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	8,47
193		2-[[[(Ciclopropil-metil)propilamino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,36
194		4-Metil-2-[[[(2-metilciclohexil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,42
195		4-Metil-2-[[[(4-metilciclohexil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,49
196		2-[[[(Ciclohexil-metil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,49

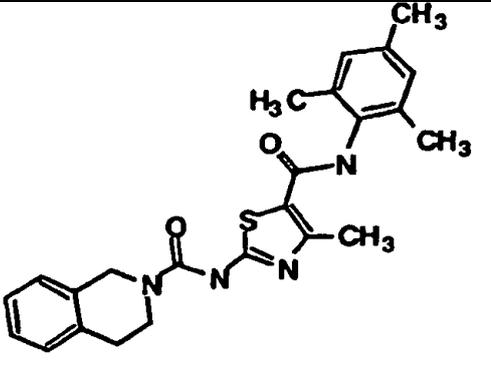
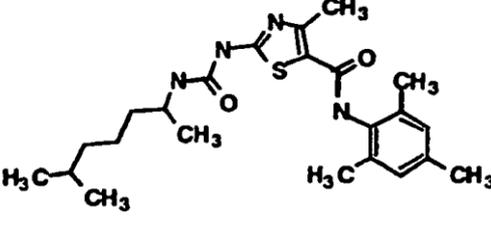
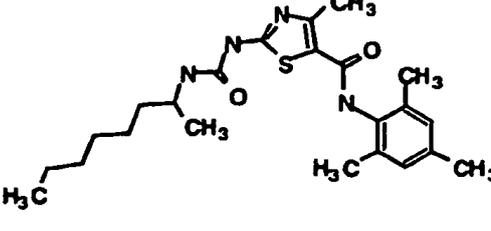
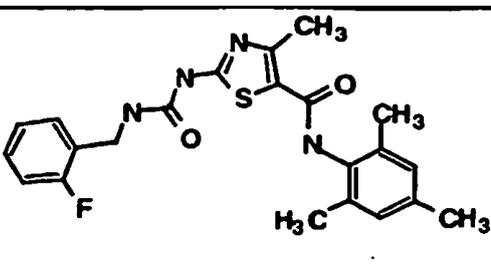
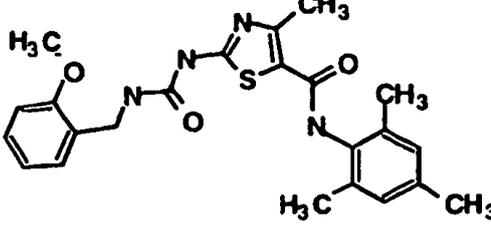
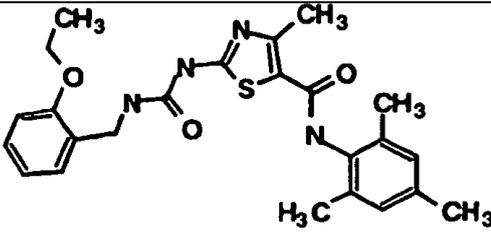
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
197		2-[[[(2,3-Dihidro-1H-inden-1-yl)amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,35
198		4-Metil-2-[[[(1-naftalenilmetil)amino]carbonyl]amino]-N-(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,43
199		2-[[[Bis(fenilmetil)amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,66
200		2,6-Dimetil-N-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]carbonyl]-2-tiazolil]-4-morfolinocarboxamida	3,97
201		2-Etil-N-[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonyl]-2-tiazolil]-1-piperidincarboxamida	4,29
202		Etiléster de ácido 1-[[[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonyl]-2-tiazolil]-amino]carbonyl]-3-piperidincarboxílico	4,10

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
203		3,3-Dimetil- <i>N</i> -[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-1-piperidincarboxamida	4,32
204		Etiléster de ácido 1-[[[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-amino]carbonil]-4-piperidincarboxílico	4,06
205		4-Metil-2-[[[(3-metil-2-piridinil)amino]carbonil]-amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazolcarboxamida	3,51
206		4-Metil-2-[[[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]amino]-carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	3,28
207		Octahidro- <i>N</i> -[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-1(2 <i>H</i>)-quinolin-carboxamida	4,55

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
208		3,4-Dihidro- <i>N</i> -[4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetilfenil)-amino]carbonil]-2-tiazolil]-2(1 <i>H</i>)-isoquinolin-carboxamida	4,35
209		2-[[[(1,5-Dimetil-hexil)amino]carbonil]-amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,72
210		4-Metil-2-[[[(1-metilheptil)amino]carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,74
211		2-[[[(2-Fluoro-fenil)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,17
212		2-[[[(2-Metoxi-fenil)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,22
213		2-[[[(2-Etoxi-fenil)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,36

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
214		2-[[[(3-Metoxi-fenil)metil]amino]carbonylamino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,13
215		2-[[[(4-Cloro-fenil)metil]amino]carbonylamino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,36
216		2-[[[(4-Metoxi-fenil)metil]amino]carbonylamino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,12
217		2-[[[(2,2-Difenil-etil)amino]carbonylamino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,57
218		2-[[[(2-Aminoetil)fenilamino]carbonylamino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,70
219		2-[[[(2-(3-Metoxi-fenil)etil]amino]carbonylamino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,26
220		2-[[[(2-(3,4-Dimetoxifenil)etil]amino]carbonylamino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,05

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
221		2-[[[2-(4-Metoxi-fenil)etil]amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,25
222		4-Metil-2-[[[(3-fenilpropil)amino]carbonyl]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,40
223		2-[[[2-(Ciclohex-1-en-1-il)etil]amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,11
224		2-[[[4-(1,1-Dimetiletil)ciclohexil]amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,85
225		2-[[[(3-Butoxi)propil]amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,33
226		2-[[[2-(2-Metoxi-fenil)etil]amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,46

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
227		2-[[[(2-Cloro-4-fluorofenil)metil]-amino]carbonylamino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,39
228		2-[[[Hexilmetilamino]carbonyl]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,65
229		2-[[[1-(4-Cloro-fenil)etil]amino]carbonylamino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,42
230		2-[[[2-(3-Cloro-fenil)etil]amino]carbonylamino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,44
231		4-Metil-2-[[[2-(2-tienil)etil]amino]carbonylamino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,18
232		2-[[[2-(2-Fluoro-fenil)etil]amino]carbonylamino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,85
233		4-Metil-2-[[[2-(2-piridiniloxi)etil]amino]carbonylamino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetil-fenil)-5-tiazol-carboxamida	4,28

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
234		2-[[[(2-Bromo-4,5-dimetoxifenil)metil]metilamino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,87
235		(E)-2-[[[(3,7-Dimetil-2,6-octadienil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,34
236		2-[[[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	4,27

Ejemplos 237 a 285*Procedimiento general*

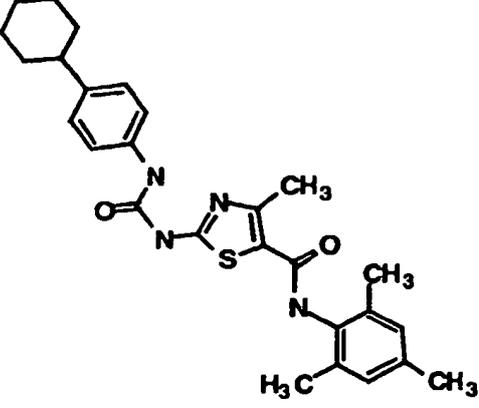
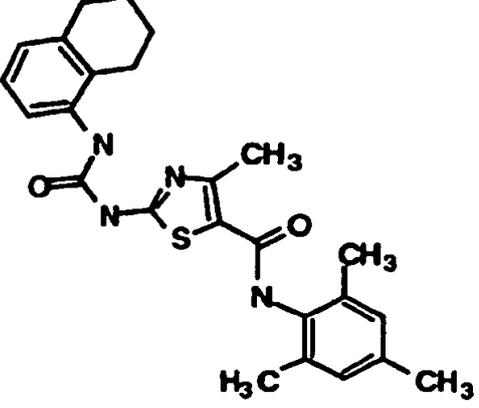
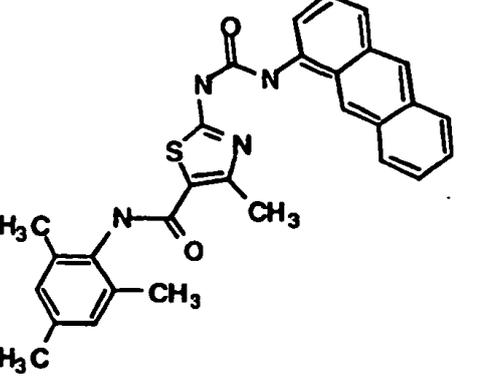
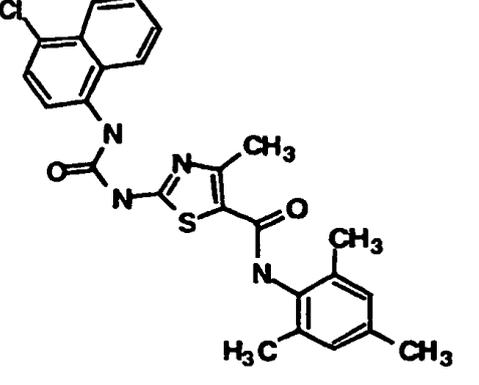
- 5 Los Compuestos **237** a **285** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se agitó una solución de fenilcarbamato **181** (20 mg, 0,054 mmol) y la amina apropiada (0,08 mmol) en THF-acetonitrilo (3 ml, 1:1) a T.A. durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (4 ml) y se lavó con solución ac. de HCl 1N (1,5 ml, x 2), solución ac. de NaOH 1N (1,5 ml, x 2). Se separó el extracto de diclorometano, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró, obteniéndose el producto del título.

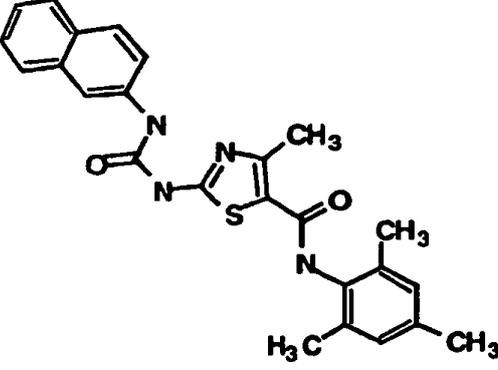
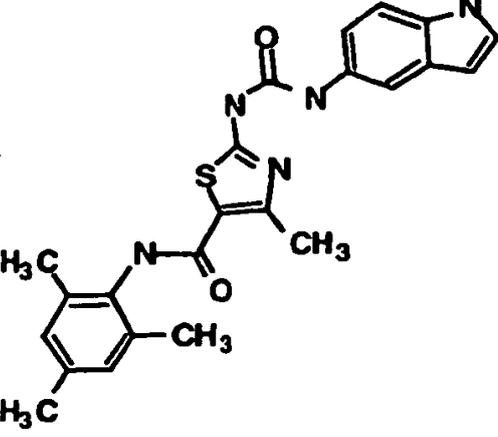
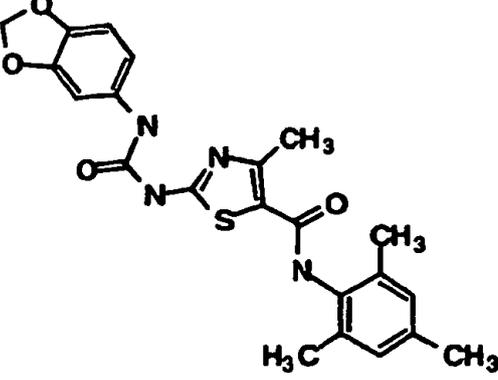
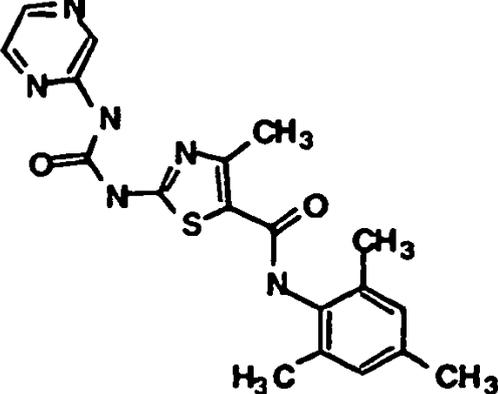
- 10 "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: para los compuestos **237-278** las condiciones de la CLAR son: columna Ballastic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, λ = 220nm. Para los compuestos **279-285** las condiciones de la CLAR son: columna corta Zorbax S8-C18 de 4,5 mm x 7,5 cm, gradiente de 8 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 2,5 ml/min, λ = 217nm.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
237		2-[[[(3-Metoxi-5-(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,36

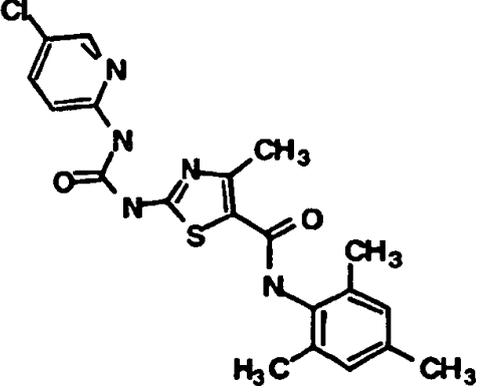
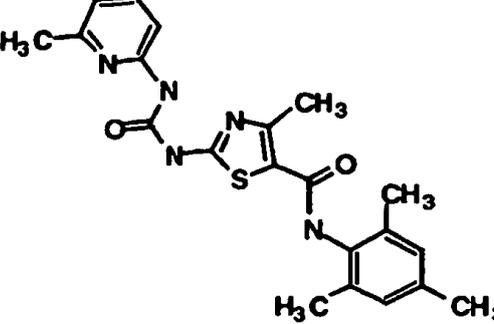
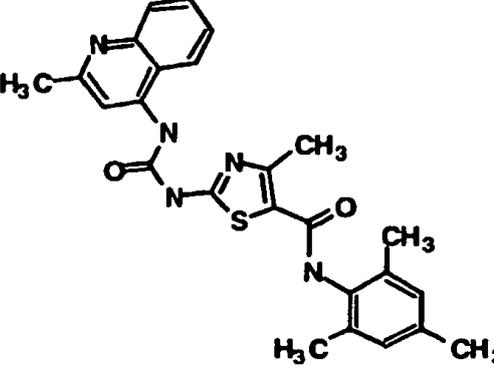
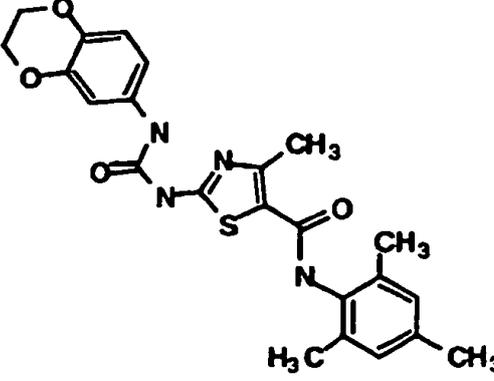
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
238		2-[[[(4-Ciclohexil-fenil)amino]carbonyl]-amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,73
239		4-Metil-2-[[[(5,6,7,8-tetrahidro-1-naftalenil)amino]carbonyl]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,38
240		2-[[[(1-Antracenilamino)carbonyl]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,82
241		2-[[[(4-Cloro-1-naftalenil)amino]carbonyl]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,76

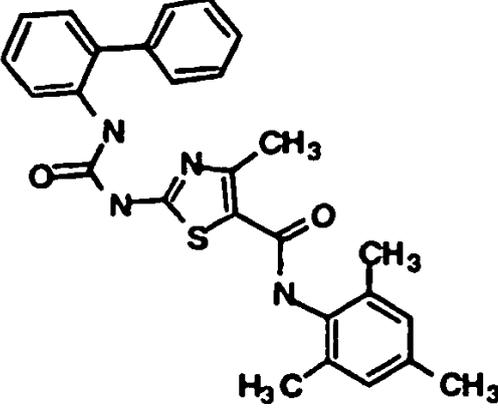
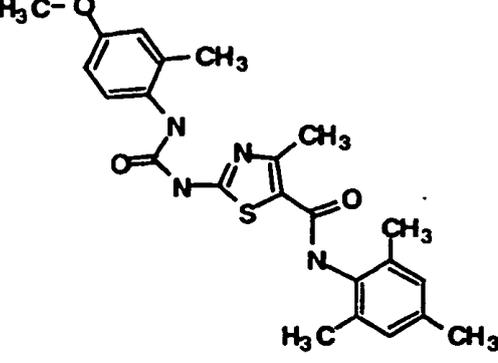
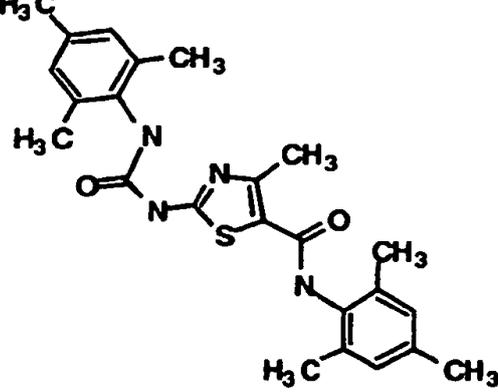
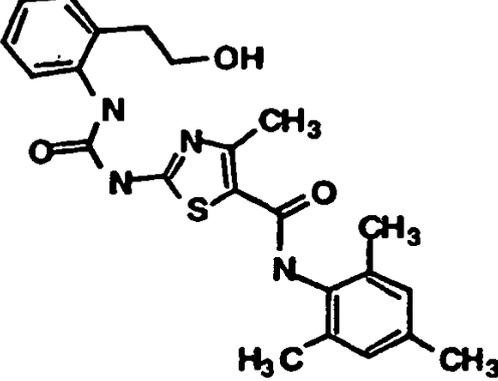
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
242		4-Metil-2-[[2-naftalenilamino) carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,28
243		2-[[1 <i>H</i> -Indol-5-ilamino) carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,00
244		2-[[1,3-Benzodioxol-5-ilamino) carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,76
245		4-Metil-2-[[2-pirazinilamino) carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazol-carboxamida	3,84

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
246		2-[[[(5-Cloro-2-piridinil)amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,38
247		4-Metil-2-[[[(6-metil-2-piridinil)amino]carbonyl]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,44
248		4-Metil-2-[[[(2-metil-4-quinolinil)amino]carbonyl]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,23
249		2-[[[(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)amino]carbonyl]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,72

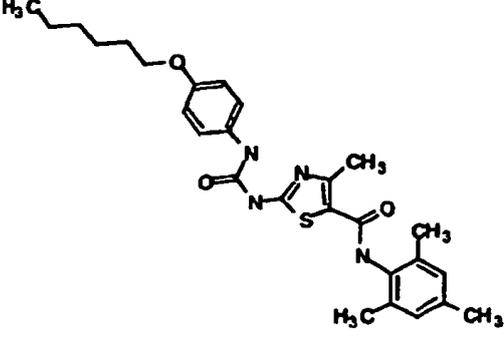
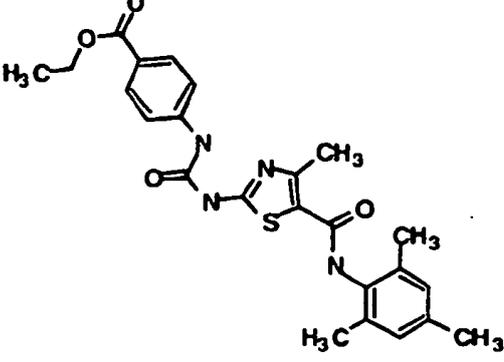
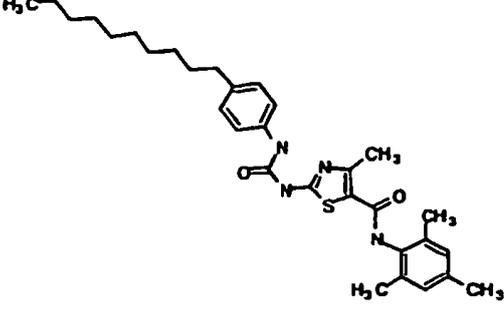
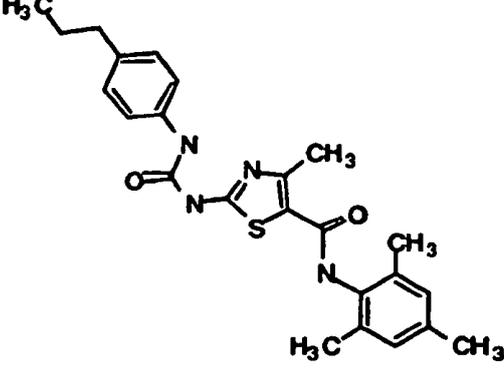
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
250		2-[[[1,1'-Bifenil]-2-ilamino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,29
251		2-[[[4-Metoxi-2-metilfenil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,80
252		4-Metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-2-[[[2,4,6-trimetilfenil]amino]carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	5,06
253		2-[[[2-(2-Hidroxi-etil)fenil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,02

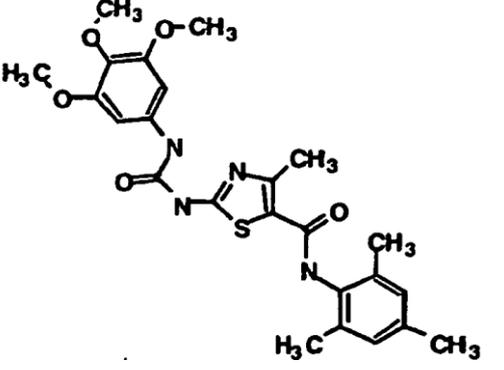
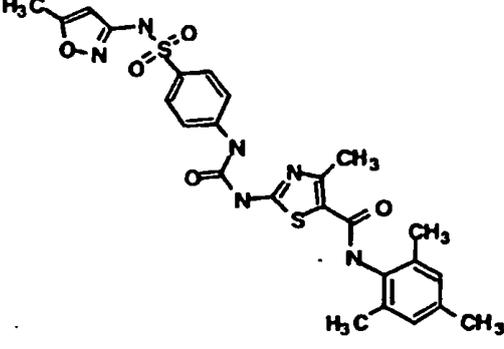
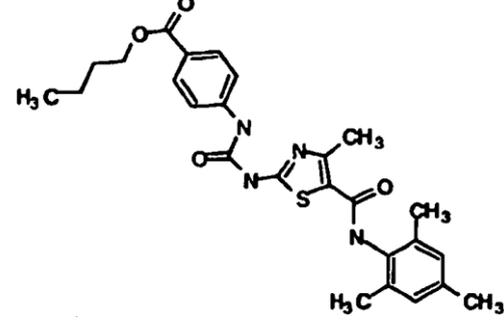
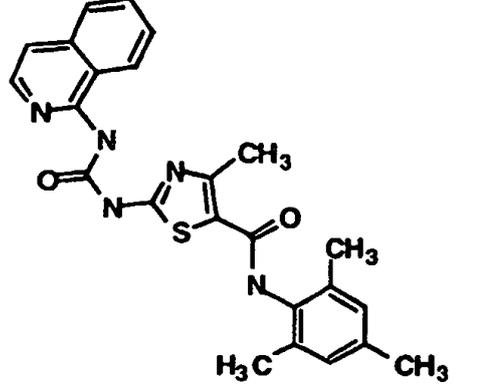
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
254		2-[[[(3-Metoxifenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,86
255		2-[[[(4-Metoxi[1,1'-bifenil]-3-il)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,81
256		2-[[[(3-Acetilfenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,12
257		2-[[[(4-Cianofenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,15
258		2-[[[(4-Fluoro-2-(trifluorometil)fenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,99

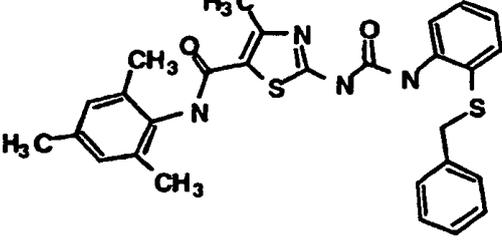
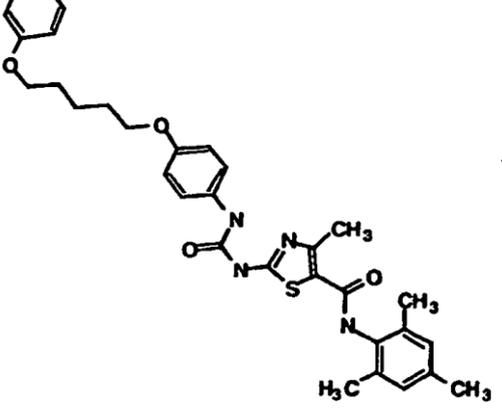
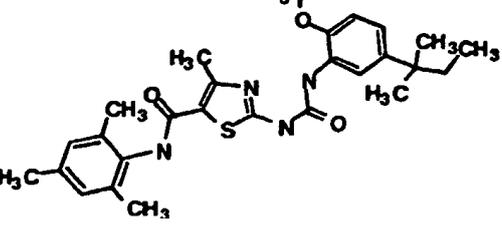
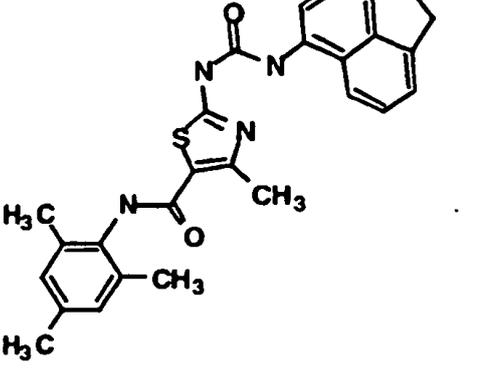
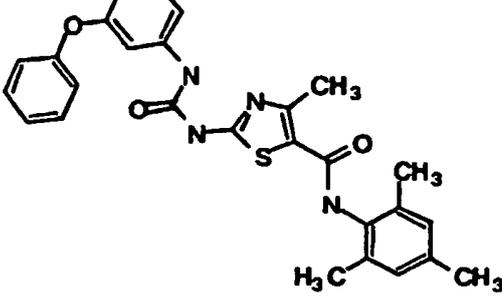
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
259		2-[[[(4-Hexiloxifenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,42
260		Etiléster de ácido 4-[[[(4-metil-5-[[[(2,4,6-trimetil-fenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]-amino]carbonil]amino]benzoico	4,26
261		2-[[[(4-Decilfenil)-amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	
262		4-Metil-2-[[[(4-propilfenil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,71

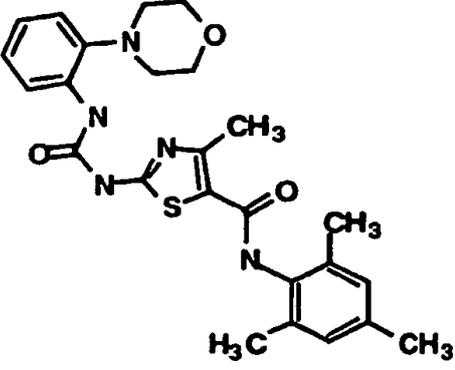
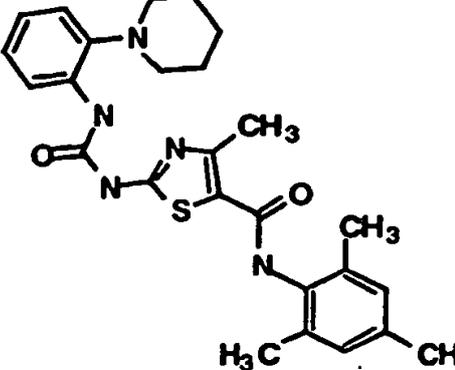
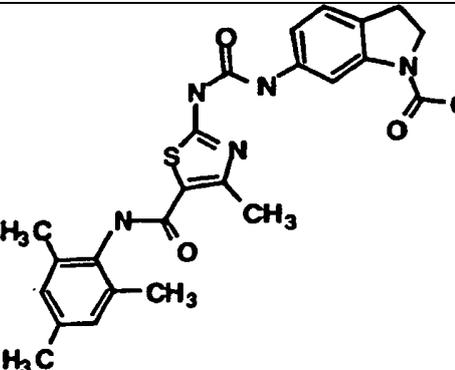
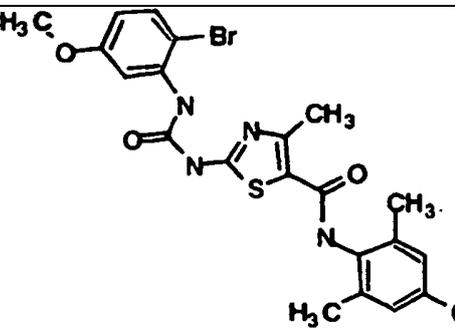
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
263		4-Metil-2-[[[(3,4,5-trimetoxifenil) amino]-carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,67
264		4-Metil-2-[[[4-[[[5-metil-3-isoxazolil) amino]sulfonil]fenil]-amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,27
265		Butiléster de ácido 4-[[[4-metil-5-[[[2,4,6-trimetilfenil) amino] carbonil]-2-tiazolil)-amino] carbonil]-amino]-benzoico	4,75
266		2-[[[1-Isoquinolinilamino) carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,81

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
267		4-Metil-2-[[[2-[(fenil-metil)tio]-fenil]amino]carbonil]-amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,42
268		4-Metil-2-[[[4-[(5-fenoxipentil)oxi]fenil]amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,96
269		2-[[[5-(1,1-Dimetil-propil)-2-metoxi-fenil]amino]carbonil]-amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,76
270		2-[[[1,2-Dihidro-5-acenaftilenil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,70
271		4-Metil-2-[[[3-fenoxifenil]amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,70

Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
272		4-Metil-2-[[[2-(4-morfolinil)fenil]-amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,01
273		4-Metil-2-[[[2-(1-piperidinil)fenil]amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,55
274		2-[[[(1-Acetil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,08
275		2-[[[(2-Bromo-5-metoxifenil)amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,55

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
276		2-[[[(2,3-Dimetil-1 <i>H</i> -indol-5-il)amino]carbonyl]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,30
277		4-Metil-2-[[[2-[(1-metiletil)amino]carbonyl]fenil]amino]carbonyl]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,82
278		2-[[[(3-Bromo-2-metil-fenil)amino]carbonyl]-amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,60
279		2-[[[(4-Metoxibutil)amino]carbonyl]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	7,62
280		2-[[[(3,3-Dimetil-butil)amino]carbonyl]-amino]-4-metil- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	9,13
281		4-Metil-2-[[[2-(2-metilbutil)amino]carbonyl]amino]- <i>N</i> -(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,90

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
282		4-Metil-2-[[[(3-metilbutil)amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,98
283		2-[[[(2-Metoxietil)-amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	7,30
284		2-[[[2-(Dimetil-amino)etil]amino]carbonil]amino]-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	5,73
285		4-Metil-2-[[[2-(metiltio)etil]amino]carbonil]amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	8,19

20

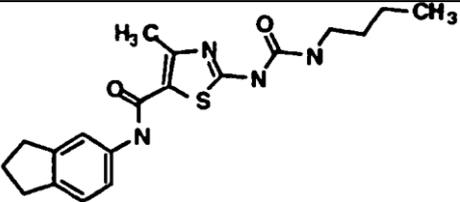
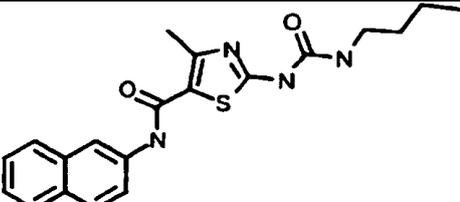
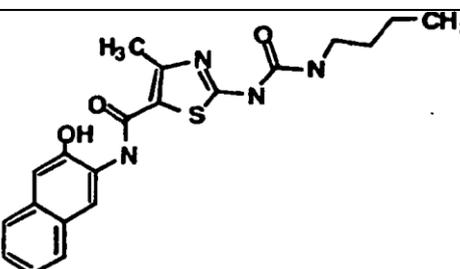
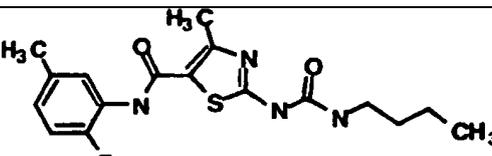
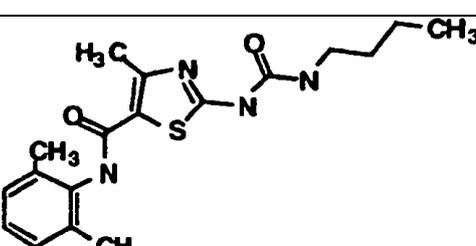
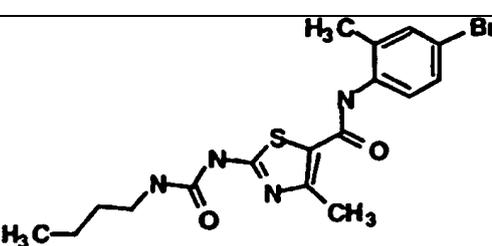
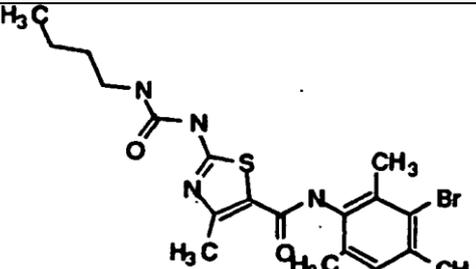
Ejemplos 286 a 311*Procedimiento general*

- 5 Los Compuestos **286 a 311**, a excepción del Compuesto **307**, se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se trató una solución de cloruro de ácido 2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazol-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol), la amina apropiada (0,12 mmol) en THF (1 ml) con diisopropiletilamina (22,6 µl, 0,13 mmol). Se purgó la mezcla con argón y se agitó mecánicamente en un vial durante 22 h, se diluyó con diclorometano (4 ml) y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (x 3). Se separó el extracto orgánico, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se purificaron los productos en bruto bien mediante trituración con diclorometano-éter (1:1) o mediante cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: EtOAc al 80% en hexanos seguido de EtOAc) o mediante CLAR preparativa automática (condiciones: columna YMC S5 ODS A de 20 x 100 mm, gradiente de 10 min comenzando con disolvente B al 30% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, 0,1% TFA) y disolvente A al 70% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, 0,1% TFA) hasta disolvente B al 100%, caudal de 20 ml/min. λ = 220 nM. El Compuesto **307** se preparó siguiendo el procedimiento descrito a continuación.

Se trató una solución en suspensión de ácido 2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazol-carboxílico (100 mg, 0,36 mmol) y HATU (170 mg, 0,44 mmol) en DMF (3 ml) con diisopropiletilamina (62 ml, 0,44 mmol). Se calentó la mezcla hasta 60°C durante 2 h, se enfrió, se diluyó con diclorometano (12 ml), se lavó con solución de urea ac. 8M en HCl ac. 2N (6 ml, x 3), solución ac. de KHCO₃ al 5% (6 ml, x 3), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con EtOAc-éter, obteniéndose el anhídrido intermedio mixto (102 mg, 74%) en forma de un sólido blanco. Se añadió una solución de bis(trimetilsililamida) de sodio 1M en THF (170 µl, 0,17 mmol) en gotas a una solución agitada de 2,6-dicloroanilina (19,4 mg, 0,12 mmol) en THF (1 ml). Tras 15 min, se añadió anhídrido intermedio mixto (41,3 mg, 0,11 mmol) en una porción. Se añadieron unas cuantas gotas de DMF y se agitó la solución durante 16 h. Se añadió otra solución de bis(trimetilsililamida) de sodio 1M más (110 µl) y se agitó la mezcla durante 2 h más. Se diluyó la mezcla con diclorometano (4 ml) y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (2 ml, x 3), solución sat. ac. de KHCO₃ (x 3), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se lavó el sólido con hexanos (x 2) y se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice. La elución con EtOAc al 80% en hexanos seguido de EtOAc proporcionó 307 (12 mg, 27%) en forma de un sólido color tostado claro. "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: columna Ballastic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, λ = 220nm.

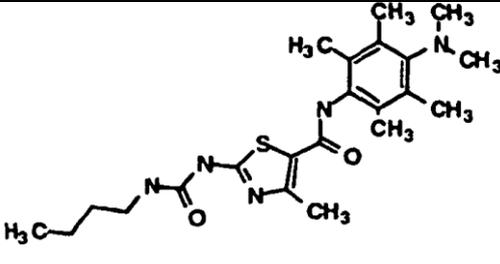
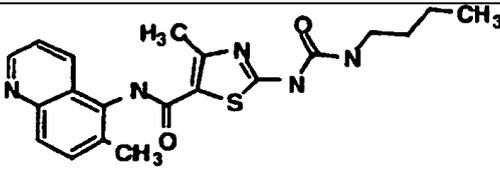
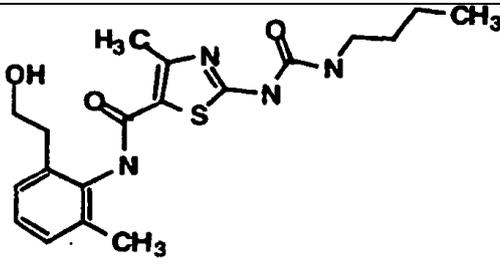
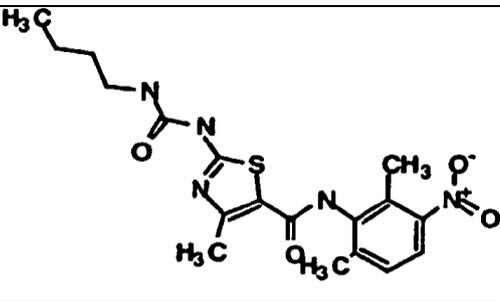
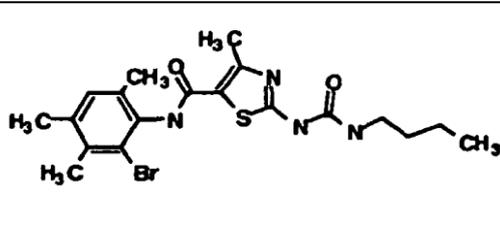
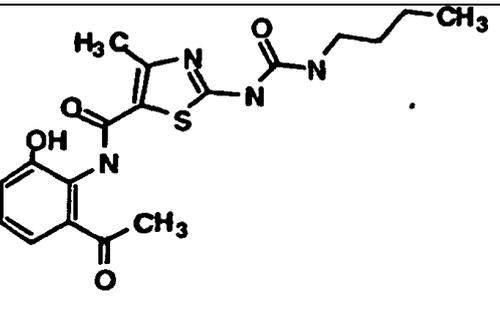
40

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
286		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,3-dihidro-1 <i>H</i> -inden-5-il)-4-metil-5-tiazol-carboxamida	4,20
287		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -2-naftalenil-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,20
288		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -(3-hidroxi-2-naftalenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,24
289		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -(2-fluoro-5-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,95
290		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-4-metil-5-tiazol-carboxamida	3,78
291		<i>N</i> -(4-Bromo-2-metilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,12
292		<i>N</i> -(3-Bromo-2,4,6-trimetilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,28

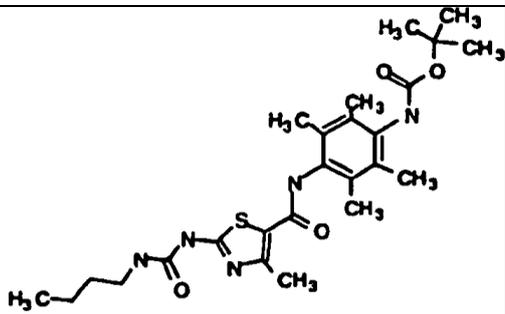
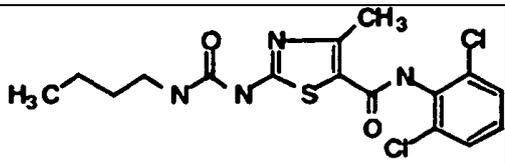
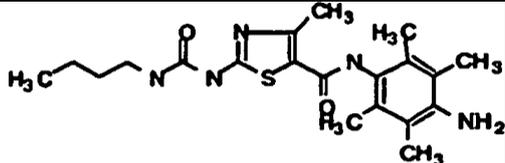
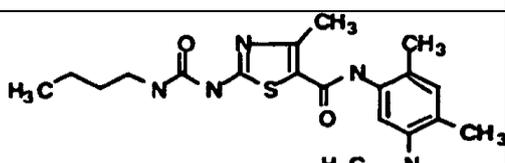
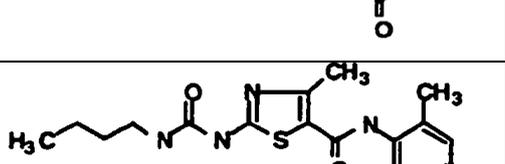
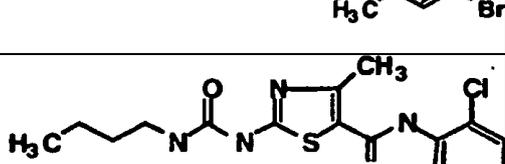
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
293		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -[2,6-dimetil-3-(1-metiletil)fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,28
294		<i>N</i> -(2-Bromo-4,6-dimetilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,00
295		Metiléster de ácido 3-[[[2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolil]-carbonil]amino]-4-metil-2-tiofen-carboxílico	3,83
296		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]-4-metil- <i>N</i> -(2-metil-6-quinolinil)-5-tiazolcarboxamida	2,98
297		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetoxifenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,39
298		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -(4-metoxi-2-naftalenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,31
299		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]- <i>N</i> -(2-metil-1-naftalenil)-4-metil-5-tiazol-carboxamida	3,92

(Continuación)

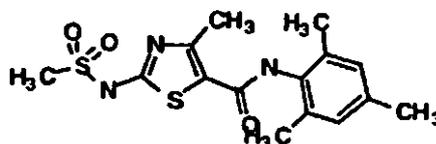
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
300		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]-N-[4-(dimetilamino)-2,3,5,6-tetrametil-fenil]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,14
301		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]-N-(6-metil-5-quinolinil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,13
302		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]-N-[2-(2-hidroxietil)-6-metilfenil]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,50
303		2-[[[(Butilamino)carbonil]amino]-N-(2,6-dimetil-3-nitrofenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,75
304		N-(2-Bromo-3,4,6-trimetilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,12
305		N-(2-Acetil-6-hidroxifenil)-2-[[[(butilamino)carbonil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,75

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
306		1,1-Dimetiletiléster de ácido 4-[[[2-[[[(Butilamino)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolil]-carbonyl]amino]-2,3,5,6-tetrametil-fenil]carbámico	4,10
307		2-[[[(Butilamino)carbonyl]amino]-N-(2,6-diclorofenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,42
308		N-(4-amino-2,3,5,6-tetrametilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,15
309		N-[5-(Acetilamino)-2,4-dimetilfenil]-2-[[[(butilamino)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,52
310		N-(4-Bromo-2,6-dimetilfenil)-2-[[[(butilamino)carbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,93
311		2-[[[(Butilamino)carbonyl]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	4,51

Ejemplo 312

Preparación de 4-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



5

A. Etil-2-[(metilsulfonil)amino]-4-metil-tiazol-5-carboxilato

Se trató una solución agitada de etil-2-amino-4-metil-tiazol-5-carboxilato (558 mg, 3 mmol) en diclorometano (15 ml) y piridina (5 ml) con cloruro de metanosulfonilo (687 mg, 6 mmol) a T.A. durante una noche. Se diluyó la solución con diclorometano (50 ml) y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (15 ml, x 3), se secó (MgSO₄), se filtró y se

concentró. Se diluyó el residuo en bruto con éter (25 ml) y se filtró el sólido, se lavó con una mezcla de éter:hexano (1:1) (10 ml, x 3), y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título (687 mg, 87%) en forma de un sólido de color blanco roto.

B. Ácido 2-[(metilsulfonyl)amino]-4-metil-tiazol-5-carboxílico

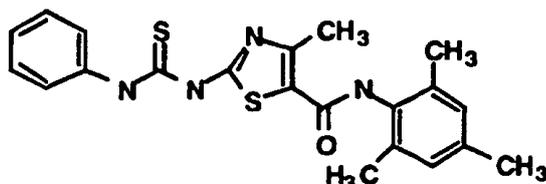
- 5 Se trató una solución agitada de etil-2-[(metilsulfonyl)amino]-4-metil-tiazol-5-carboxilato (300 mg, 1,14 mmol) en metanol (9 ml) con una solución de NaOH 1N (28,4 ml, 28,4 mmol). Se agitó la mezcla a T.A. durante una noche. Se enfrió la solución hasta 0°C y se acidificó con una solución ac. de HCl 6N hasta un pH 1. Se extrajo la solución con una mezcla de diclorometano-cloroformo. Se secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío, obteniéndose el ácido del título (148 mg, 55%).

10 C. 4-Metil-2-1(metilsulfonyl)amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

- Se añadió diisopropiletilamina (87 µl, 0,5 mmol) a una solución de **312 B** (99 mg, 0,42 mmol), 2,4,6-trimetilanilina (68 µl, 0,5 mmol), y hexafluorofosfato de [O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio] (HATU, 191 mg, 0,5 mmol) en DMF (3 ml). Se agitó la mezcla a T.A. durante una noche, se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución ac. de HCl 0,5N (15 ml), solución ac. de LiCl al 10% (25 ml, x 3), agua (930 ml, x 2), salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se cromatografió el residuo sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc al 50% en hexanos, seguido de EtOAc al 75% en hexanos y MeOH al 2% en EtOAc, obteniéndose el compuesto del título (19 mg, 13%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 313

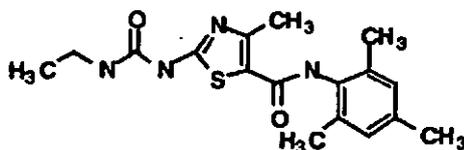
Preparación de 4-metil-2-[[fenilamino]tiocarbonil]amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



- 20 Se calentó una solución de **2** (45 mg, 0,16 mmol) y fenilisotiocianato (43 mg, 0,32 mmol) en piridina (2 ml) hasta 80°C durante 20 h. Se enfrió la mezcla, se diluyó con una mezcla de diclorometano-THF (80 ml, 3:1) y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (15 ml, x 2). Se secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc (20 ml) y se filtró el sólido, se lavó con éter (10 ml, x 3) y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título (35 mg, 52%) en forma de un sólido de color blanco roto.

Ejemplo 314

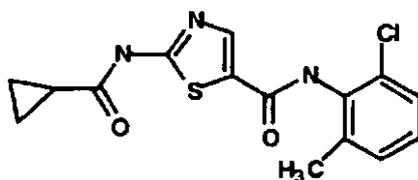
Preparación de 2-[[etilamino]carbonil]amino-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



- 30 El Compuesto **314** se preparó mediante un procedimiento análogo al de los Compuestos **171-180**, usando etilisocianato, dando el compuesto del título **314** en forma de un sólido blanco (65%).

Ejemplo 315

Preparación de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida



A. Etil-2-terc-butoxicarboniloxiamino-4-metil-tiazol-5-carboxilato

- 35 Se agitó bajo nitrógeno durante 24 h una suspensión de etil-2-amino-tiazol-5-carboxilato (972 mg, 6 mmol), B. Plouvier, C. Bailly, R. Houssin, j-P. Henlchart *Heterocycles* 32(4), 693-701, 1991 y H. J. Becker, J. de Jonge *Rec.*

Trav. Chim, 61, 463, 1942), di-*t*-butildicarbonato (1,94 g, 9 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (73 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano seco (75 ml) . Se evaporó el disolvente al vacío. Se suspendió el residuo en éter (50 ml). Se lavó el sólido con éter (10 ml, x 3) y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título (1,1 g, 70%).

B. Ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico

- 5 Se trató una solución agitada de etil-2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-4-metiltiazol-5-carboxilato (1,1 g, 4,2 mmol) en tetrahidrofurano-metanol (80 ml, 1:1) con una solución ac. de NaOH 6N (20 ml, 120 mmol). Se agitó la mezcla a T.A. durante 24 h. Se eliminó la mayoría del THF y el metanol mediante destilación bajo una presión reducida y se acidificó la solución ac. con una solución ac. de HCl 6N (22 ml). Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua y éter, se secó al aire tras lo que se secó al vacío, obteniéndose el ácido del título (940 mg, 96%) en forma de un sólido de color blanco roto.

C. 1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[(2-cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico

- 15 Se añadió una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano 2M (1 ml, 2 mmol) en gotas a una solución agitada de ácido 2-*terc*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico (234 mg, 1 mmol) en THF (10 ml) y *N,N*-dimetilformamida (unas cuantas gotas). Se agitó la solución a T.A. durante 4 h. Se evaporó el disolvente bajo una presión reducida y al vacío, obteniéndose el cloruro de ácido en bruto.

- 20 Se añadió 2-cloro-6-metilanilina (212 mg, 1,5 mmol) en gotas a una solución agitada de cloruro de ácido 2-*terc*-butoxi-carboniloxiamino-tiazol-5-carboxílico en bruto (1 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0°C. Se añadió diisopropiletilamina (516 mg, 4 mmol). Se dejó calentar la solución hasta la T.A. y se agitó durante 24 h, se diluyó con diclorometano (60 ml) y se lavó con una solución ac. de HCl 2N (15 ml). Se secó el extracto orgánico (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se diluyó el residuo con EtOAc-éter (25 ml, 1:4), y se filtró el sólido y se lavó con éter (5 ml, 4x), y se secó al vacío, obteniéndose el compuesto del título (175 mg, 48%) en forma de un sólido.

D. 2-Amino-*N*-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

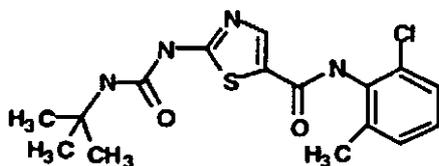
El Compuesto **315D** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **2**, a excepción del uso del Compuesto **315C**, dando el compuesto del título **315D** en forma de un sólido color tostado.

E. 2-[(Ciclopropilcarbonil)amino]-*N*-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

Se calentó una solución de **315D** (50,6 mg, 0,19 mmol) y anhídrido de ácido ciclopropanocarboxílico (302 mg, 1,96 mmol) en dioxano (2 ml) hasta 93°C durante una noche. Se concentró la mezcla al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución ac. sat. de KHCO₃ (x 2). Se secó el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se trituró el residuo con éter, obteniéndose el compuesto del título (11 mg, 17%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 316

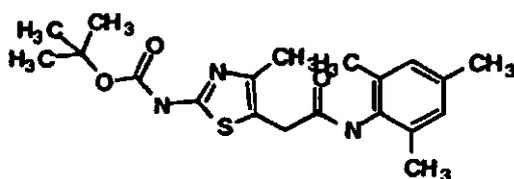
Preparación de 2-[[[(1,1-dimetiletil)amino]carbonil]amino]-*N*-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida



- 35 Se añadió hidruro de sodio (19,2 mg, 0,8 mmol) a una solución de **315D** (48,3 mg, 0,18 mmol) y *t*-butilisocianato (41 µl, 0,36 mmol) en THF (5 ml) a 0°C. Tras 1 h, se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con solución de cloruro de amoníaco ac. sat. fría. Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc. Se combinaron los extractos de EtOAc, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante CLAR preparativa automática (condiciones: columna YMC S5 ODS A de 20 x 100 mm, gradiente de 10 min comenzando con disolvente B al 10% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%) y disolvente A al 90% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) hasta disolvente B al 100%, caudal de 20 ml/min, λ = 220nm, obteniéndose el compuesto del título (18 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco roto.

Ejemplo 317

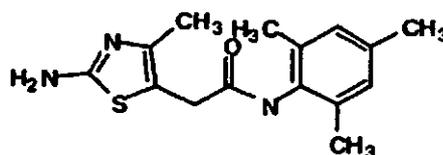
Preparación de 2-[[[(1,1-dimeteitoxi)carbonil]amino]-4-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolacetamida



El Compuesto **317** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1**, a excepción del uso de metil-2-amino-4-metil-tiazol-5-acetato, dando el compuesto del título **317** en forma de un sólido de color blanco roto.

Ejemplo 318

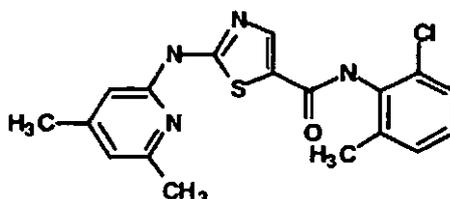
- 5 Preparación de 2-amino-4-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolacetamida



El Compuesto **318** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **2**, a excepción del uso de **317**, dando el compuesto del título **318** en forma de un sólido marrón claro.

Ejemplo 319

- 10 Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



A. 2-Bromo-*N*-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

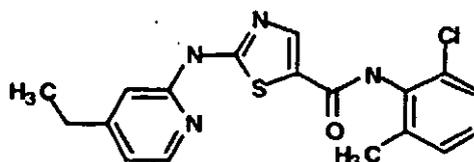
- 15 Se purgó una solución de bromuro de cobre (II) (2,68 g, 12 mmol) en acetonitrilo (50 ml) con nitrógeno y se enfrió hasta 0°C. Se añadió *t*-butil-nitrito (2 ml, 15 mmol), seguido de una solución del Compuesto **315D** (2,68 g, 10 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Se agitó la mezcla a T.A. durante una noche y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con solución ac. sat. de NaHCO₃ y se retiró el precipitado mediante filtración. Se secó el extracto orgánico (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. Se cristalizó el residuo en una mezcla de EtOAc/éter/hexanos, obteniéndose el compuesto del título (1,68 g, 51%) en forma de un sólido amarillo.

B. *N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida

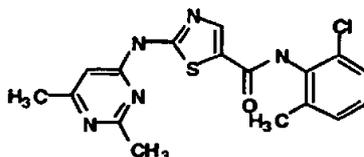
- 20 Se añadió hidruro de sodio al 95% (15 mg) a una mezcla de **319A** (25 mg, 0,075 mmol) y 4,6-dimetil-2-aminopiridina (37 mg, 0,302 mmol) en THF (1 ml). Se calentó la mezcla hasta 60°C durante una noche, se enfrió hasta la T.A. y se diluyó con solución ac. sat. de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla con EtOAc (x 2). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con agua y se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. Se trituró el residuo con éter, obteniéndose el compuesto del título (17,5 mg, 63%) en forma de un sólido.

Ejemplo 320

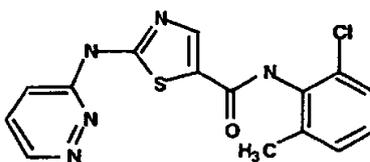
Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



El Compuesto **320** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de 4-etil-2-aminopiridina, dando el compuesto del título **320**.

Ejemplo 321Preparación de *N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida

- 5 El Compuesto **321** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de 2,6-dimetil-4-aminopirimidina, dando el compuesto del título **321**.

Ejemplo 322Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(3-piridazinilamino)-5-tiazolcarboxamida

- 10 El Compuesto **322** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de 3-aminopiridazina, dando el compuesto del título **322**.

Ejemplos 323 a 335*Procedimiento general*

- 15 Los Compuestos **323** a **335** se prepararon siguiendo el procedimiento descrito a continuación. Se añadió diisopropiletilamina (60 µl, 0,34 mmol) a una mezcla de amina **144** (31 mg, 0,11 mmol), ácido carboxílico apropiado (0,13 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (19,5 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (26,8 mg, 0,14 mmol) en THF (0,4 ml). Se calentó la mezcla en un tubo cerrado herméticamente bajo argón a 50°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (4 ml) y se lavó con solución ac. de HCl 1N. Se pasó la solución de diclorometano a través de una columna de intercambio catiónico Mega Bond Elut SCX Varian (previamente lavada con metanol y equilibrada con acetonitrilo-metanol (4:1). Se eluyó la columna consecutivamente con acetonitrilo-metanol (4:1), metanol-amoniaco metanólico 2M (4:1). Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron al vacío. "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: columna Ballistic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, 10% 15 H₂O, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, λ = 220nm.
- 20
- 25

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
323		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-tienil-carbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,70
324		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,41
325		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-furanil-carbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,49

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
326		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(3-tienilcarbonyl)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,71
327		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(3-furanilcarbonyl)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,57
328		<i>trans-N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-fenilciclopropil)carbonyl]amino]-5-tiazolcarboxamida	4,09
329		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[[2-metilciclo-propil]carbonyl]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,65
330		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[ciclobutilcarbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,63
331		<i>N,N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[ciclopentilcarbonyl]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,82
332		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-metil-1-oxopropil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,50
333		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(1-oxopentil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,79

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
334		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[(2-metil-1-oxopentil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,90
335		2-(Benzoilamino)-N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-5-tiazolcarboxamida	3,79

Ejemplos 336 a 362*Procedimiento general*

- 5 Los Compuestos **336** a **362** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **323-335**, a excepción del uso de **315D** en lugar de **144**. Se purificaron los productos en bruto mediante CLAR preparativa automática (condiciones: columna YMC S5 ODS A de 20 x 100 mm, gradiente de 10 min comenzando con disolvente B al 10% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%) y disolvente A al 90% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) hasta disolvente B al 100%, caudal de 20 ml/min, λ = 220nm, obteniéndose los compuestos del título 336-362.
- 10 "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: columna Ballastic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90% H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, λ = 220nm.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
336		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-oxopropil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53
337		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-oxobutil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,61
338		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-etil-1-oxobutil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,54
339		N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-fenilciclo-propil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,86

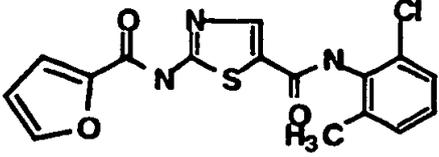
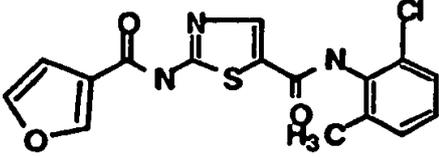
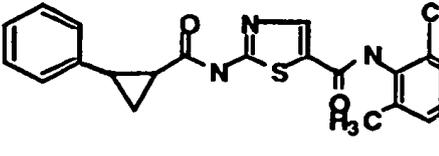
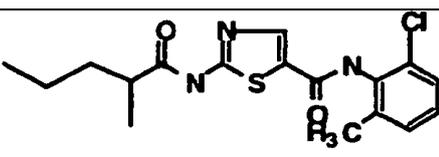
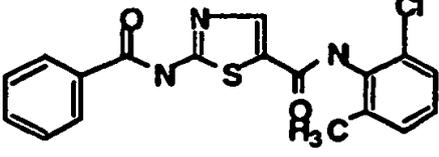
(Continuación)

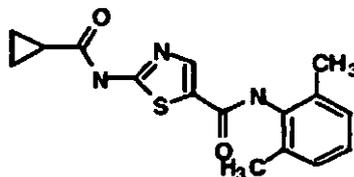
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
340		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-metilciclo-propil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53
341		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2,2-dicloro-1-metilciclo-propil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53
342		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metilciclo-propil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,53
343		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-hidroxiciclopropil)-carbonil]amino]-5-tiazol-carboxamida	3,58
344		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2,2,3,3-tetrametilciclo-propil)carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,69
345		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-cianociclopropil)-carbonil]amino]-5-tiazol-carboxamida	3,53
346		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclobutilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,52
347		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclopentilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,59
348		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclohexilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,78

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
349		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(fenilacetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,62
350		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(ciclohexilacetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,07
351		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-piridinilacetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,75
352		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2,5-dimetil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il]carbonil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,17
353		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-piridinilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,07
354		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-piridinilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,07
355		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-piridinilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,61
356		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-tienilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,60
357		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-tienilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,61

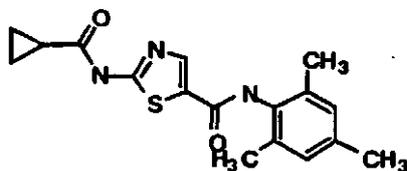
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
358		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-furanilcarbonyl)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,61
359		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-furanilcarbonyl)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,69
360		<i>trans-N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-fenilciclopropil)carbonyl]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,98
361		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-metil-1-oxopentil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,90
362		2-(Benzoilamino)- <i>N</i> -(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,61

Ejemplo 363Preparación de 2-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-*N*-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

5

El Compuesto **363** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **315**, a excepción del uso de 2,6-dimetilanilina, dando el compuesto del título **363**.

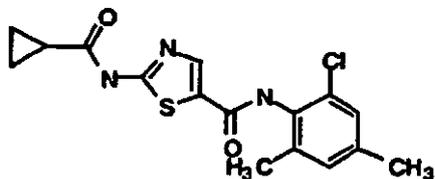
Ejemplo 364Preparación de 2-[(ciclopropilcarbonyl)amino]-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

10

El Compuesto **364** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **315**, a excepción del uso de 2,4,6-trimetilanilina, dando el compuesto del título **364**.

Ejemplo 365

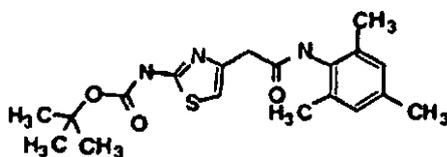
Preparación de *N*-(2-cloro-4,6-dimetilfenil)-2-[(ciclopropilcarbonil)amino]-5-tiazolcarboxamida



5 El Compuesto **365** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **315**, a excepción del uso de 2-cloro-4,6-dimetilanilina, dando el compuesto del título **365**.

Ejemplo 366

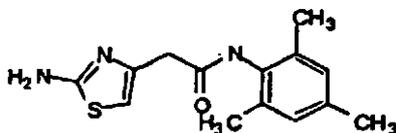
Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [4-[2-oxo-2-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]etil]-2-tiazolil]carbámico



10 El Compuesto **366** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1**, a excepción del uso de ácido 2-*tert*-butoxicarboniloxiamino-tiazol-4-acético, dando el compuesto del título **366** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 367

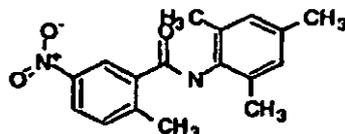
Preparación de 2-amino-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-4-tiazolacetamida



15 El Compuesto **367** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **365**, dando el compuesto del título **367** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 368

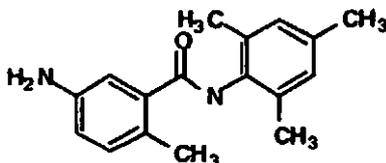
Preparación de 2-metil-5-nitro-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)benzamida



20 El Compuesto **368** es un compuesto intermedio, y se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3**, a excepción del uso de ácido 2-metil-5-nitrobenzoico, dando el compuesto del título **368** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 369

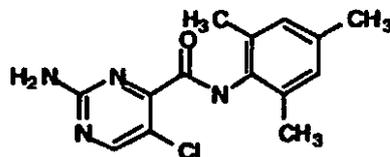
Preparación de 5-amino-2-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)benzamida



25 Se añadió paladio al 10% sobre carbón vegetal (30 mg) a una solución agitada de **368** (149 mg, 0,5 mmol) en EtOAc (50 ml). Se dotó el matraz de reacción con un balón lleno de hidrógeno mediante una llave de paso de tres vías. Se vació el aire del interior del matraz bajo una presión reducida y se llenó el matraz con hidrógeno del balón. Tras 4 h, se filtró el catalizador, se lavó con EtOAc (5 ml, 5x). Se concentró el filtrado, obteniéndose el compuesto del título (133 mg, 99%) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 370

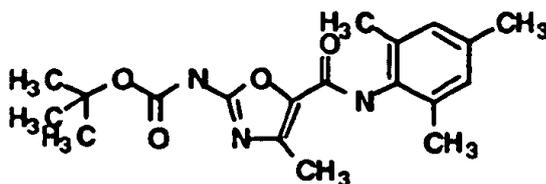
Preparación de 2-amino-5-cloro-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-pirimidincarboxamida



5 El Compuesto **370** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3**, a excepción del uso de ácido 2-amino-5-cloro-pirimidin-4-carboxílico, dando el compuesto del título **370** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 371

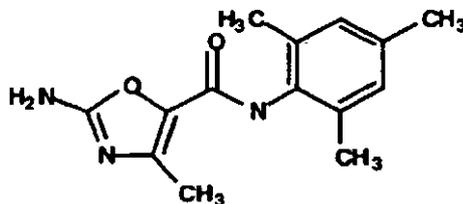
Preparación de 1,1-dimetiletiléster de ácido [4-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-oxazolil]carbámico



10 El Compuesto **371** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **1**, a excepción del uso de ácido 2-terc-butoxicarboniloxiamino-4-metil-5-oxazolcarboxílico, dando el compuesto del título **371** en forma de una espuma de color amarillo claro.

Ejemplo 372

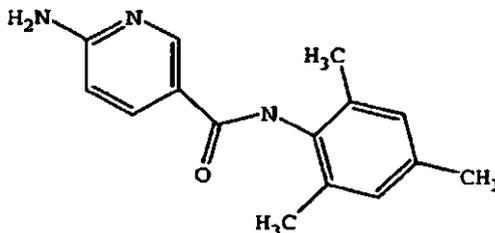
Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-4-(metil)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-oxazolcarboxamida (1:1)



15 El Compuesto **372** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **4**, a excepción del uso de **369**, dando el compuesto del título **372** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 373

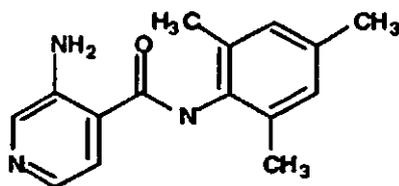
Preparación de 2-amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-piridinacarboxamida



20 El Compuesto **373** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3**, a excepción del uso de ácido 6-aminonicotínico, dando el compuesto del título **373** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 374

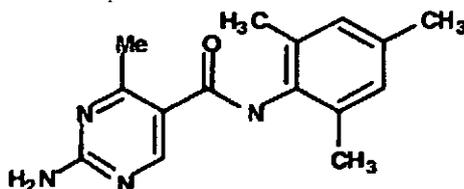
Preparación de 3-amino-N-(2,4,6-trimetilfenil)-4-piridinacarboxamida



El Compuesto **374** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3**, a excepción del uso de ácido 3-amino-4-piridincarboxílico, dando el compuesto del título **374** en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 375

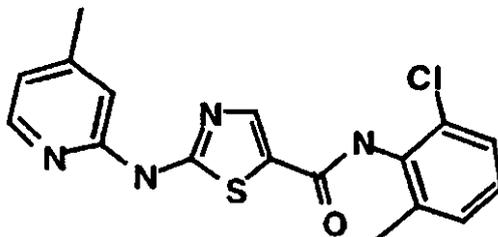
- 5 Preparación de 2-amino-4-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-pirimidincarboxamida



El Compuesto **375** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **3**, a excepción del uso de ácido 2-amino-4-metil-5-pirimidincarboxílico, dando el compuesto del título **375** en forma de un sólido blanco.

10 Ejemplo 376

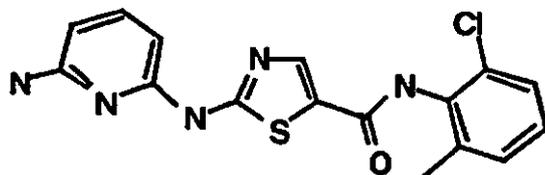
- Preparación de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



El Compuesto **376** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de 2-amino-4-metil-piridina, dando el compuesto del título **376** en forma de un sólido de color blanco roto.

15 Ejemplo 377

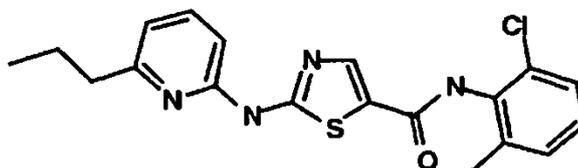
- Preparación de 2-[(6-amino-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida



El Compuesto **377** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de 2,6-diaminopiridina, dando el compuesto del título **377** en forma de un sólido marrón claro.

20 Ejemplo 378

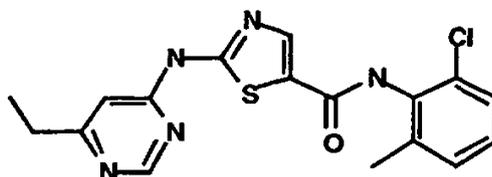
- Preparación de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



El Compuesto **378** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de 2-amino-6-propil-piridina, dando el compuesto del título **378** en forma de un sólido de color blanco roto.

Ejemplo 379

Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



5

El Compuesto **379** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de 4-amino-6-etil-pirimidina, dando el compuesto del título **379** en forma de un sólido blanco.

Ejemplos 380 a 409

Procedimiento general

- 10 Los Compuestos **380 a 409** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **319B**. En los siguientes Ejemplos **380 a 527** "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: columna Ballistic YMC S5 ODS de 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, H₃PO₄ al 0,2%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, H₃PO₄ al 0,2%), caudal de 4 ml/min, $\lambda = 220\text{nm}$. Cuando se usa "T. ret de CLAR "B"" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: columna Turbo YMC S5 ODS de 4,6 x 33 mm, gradiente de 2 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%) con 1min a disolvente B al 100%, caudal de 4 ml/min, $\lambda = 220\text{nm}$.
- 15

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
380		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(2-piridinilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,337
381		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,61
382		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(5-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,487
383		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,293
384		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,243

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
385		'2-[(5-Bromo-3-metil-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,17
386		'2-[(6-amino-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,817
387		'2-[(5-Bromo-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,023
388		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(fenilmetoxi)-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	4,143
389		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(5-cloro-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,957
390		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,867
391		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,083
392		'2- [(3-Bromo-5-metil-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,077
393		'2-[(2-Amino-3-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,343

(Continuación)

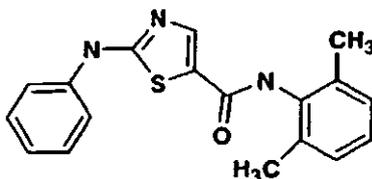
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
394		'2-[(3-Amino-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,777
395		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(4-piridinilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,493
396		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(3-piridinilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,47
397		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-3-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,75
398		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-cloro-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3-3,443
399		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-metoxi-3-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,517
400		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,5-dimetil-2-pirazinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,583
401		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(fenilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,697
402		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3etilfenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,107

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
403		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,5-dimetilfenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,98
404		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,51
405		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	2,943
406		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-cloro-pirazinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	2-3,763
407		'2-[(3-aminofenil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,633
408		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-hidroxifenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,337
409		'2-[(3-Bromofenil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,12

Ejemplo 410

Preparación de 'N-(2,6-dimetilfenil)-2-(fenilamino)-5-tiazolcarboxamida



5

A. 1,1-dimetileléster de ácido [5-[(2,6-dimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico

El Compuesto **410A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **315C**, a excepción del uso de 2,6-dimetilanilina.

B. 2-amino-*N*-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

El Compuesto **410B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **315D**, a excepción del uso del Compuesto **410A**.

C. Compuesto del título

- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso de Compuesto **410B** y anilina. Tiempo de ret. de CLAR = 3,69 min.

Ejemplos 411 a 427

Procedimiento general

Los Compuestos **411** a **427** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **319B**.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
411		' <i>N</i> -(2,6-Dimetilfenil)-2-(metilfenilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,667
412		' <i>N</i> -(2,6-Dimetilfenil)-2-(2-piridinilamino)-5-tiazolcarboxamida	3,297
413		' <i>N</i> -(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,587
414		' <i>N</i> -(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,222
415		' <i>N</i> -(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,54
416		' <i>N</i> -(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,543
417		2-[(6-amino-2-piridinil)amino]- <i>N</i> -(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,807

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
418		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,847
419		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida	4,057
420		'2-1(2-amino-3-piridinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,337
421		'2-[(3-Amino-2-piridinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,737
422		'2-[(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,71
423		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-3-piridazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,727
424		'2-[(6-Cloro-3-piridazinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,46
425		'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-(3-piridazinilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,973
426		'2-[(3-aminofenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,63
427		'2-[(3-Bromofenil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,143

Ejemplo 428

Preparación de '2-(2-piridinilamino)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida



5 A. 1,1-Dimetiletiléster de ácido [5-[(2,4,6-trimetilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]carbámico

El Compuesto **428A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **315C**, a excepción del uso de 2,4,6-trimetilanilina.

B. 2-amino-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida

10 El Compuesto **428B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **315D**, a excepción del uso del Compuesto **428A**.

C. Compuesto del título

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **319B**, a excepción del uso del Compuesto **428B** y 2-aminopiridina. Tiempo de ret. de CLAR = 3,66 min.**Ejemplos 429 a 443**15 **Procedimiento general**Los Compuestos **429 a 443** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **319B**.

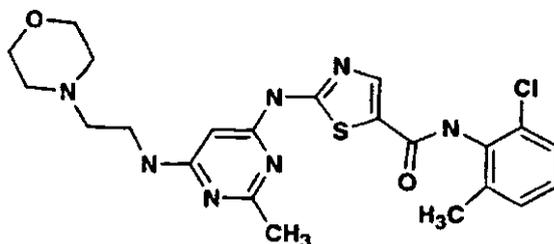
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
429		'2-[(6-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,903
430		'2-[(5-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,8
431		'2-[(4-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,603
432		'2-[(3-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,56
433		'2-[(5-Bromo-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,263

(Continuación)

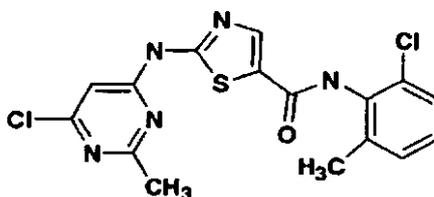
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
434		2-[(5-Cloro-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,203
435		2-[(6-Metoxi-3-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,8
436		2-[(4-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,86
437		2-[(6-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,127
438		2-[(6-Cloro-3-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,017
439		2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,943
440		2-[(4-Metil-2-pirimidinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,723
441		2-(2-Pirazinilamino)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,65
442		2-[(6-Cloro-2-pirazinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	4,05
443		2-[(3,5-Dimetil-2-pirazinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida	3,877

Ejemplo 444

Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-carboxamida



5 A



10 A una suspensión de NaH (148 mg, 6,17 mmol) en THF (20 ml), se añadió una solución del Compuesto **315D** (551 mg, 2,06 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a T.A. durante 0,5 h. Una solución de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (671,6 mg, 4,12 mmol) en THF (10 ml) y se agitó a T.A. durante una noche. Se detuvo la reacción con ácido acético y se retiró el disolvente al vacío. Se añadieron agua y NaHCO₃ saturado al residuo, y se extrajo con CH₂Cl₂. Se retiró la capa orgánica al vacío y se purificó el material en bruto mediante cromatografía en columna, dando **444A** (494 mg).

B. Compuesto del título

15 Al Compuesto **444A** (30 mg), se añadió *N*-(2-aminoetil)-morfolina (300 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 2 h. Se añadió agua a la reacción y se recogió el producto mediante filtración. Tiempo de ret. de CLAR = 2,357 min.

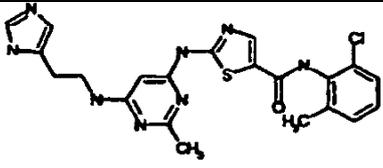
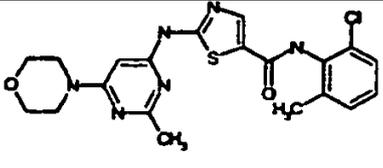
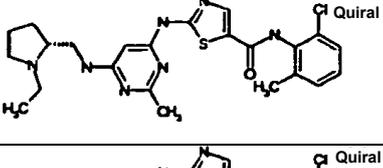
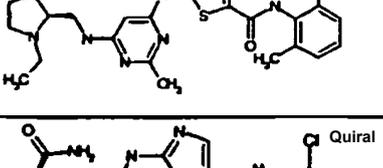
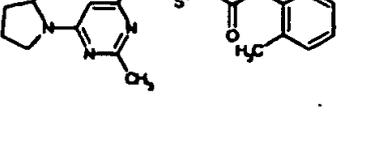
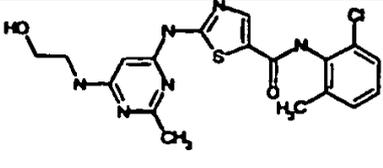
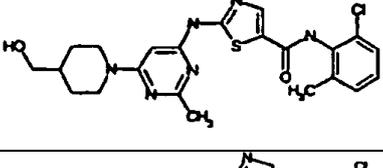
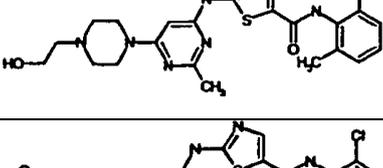
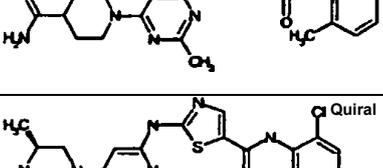
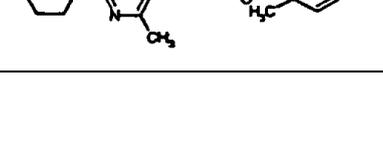
Ejemplos 445 a 461**Procedimiento general**

Los Compuestos **445 a 461** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **444B** sustituyendo la amina apropiada.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
445		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,253
446		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[metil[3-(metil-amino)propil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-carboxamida	2,493
447		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(tetrahidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-carboxamida	2,71

20

(Continuación)

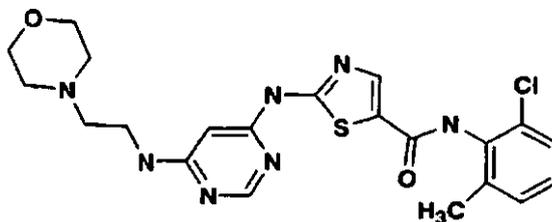
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
448		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(2-1H-imidazol-4-il-etil)amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,303
449		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,337
450		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2R)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,703
451		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2S)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,717
452		'2-[[6-[(2S)-2-(aminocarbonil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,81
453		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(2-hidroxi-etil)amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,677
454		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(hidroximetil)-1-piperidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,05
455		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,717
456		'1-[6-[[5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]-4-piperidincarboxamida	2,863
457		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,823

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
458		'2-[[6-[3-(Acetilamino)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,78
459		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,383
460		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[5-metil-2-pirazinil]metil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,027
461		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,78

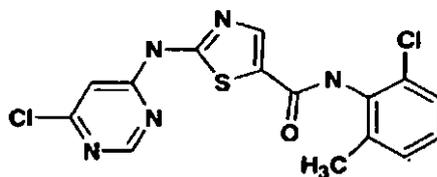
Ejemplo 462

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



5

A



El Compuesto **462A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444A**, a excepción del uso de 4,6-dicloropirimidina.

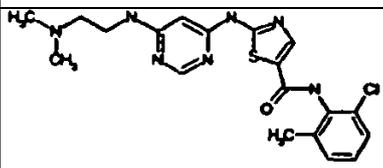
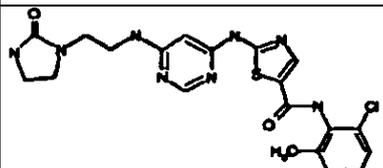
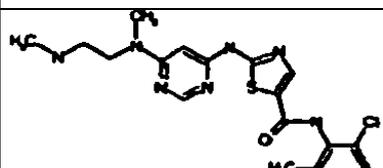
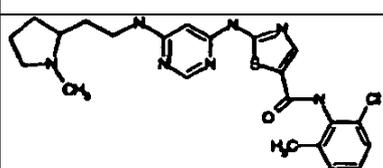
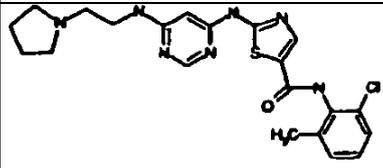
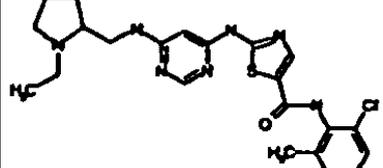
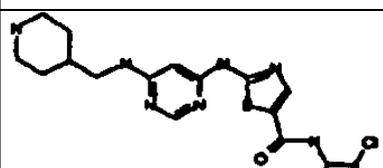
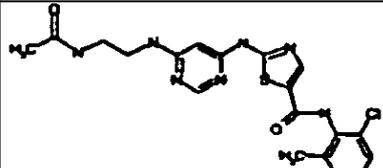
B. Compuesto del título

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444B**, a excepción del uso de Compuesto **462A** en lugar del Compuesto **444A**. Tiempo de ret. de CLAR = 2,553 min.

Ejemplos 463 a 472**Procedimiento general**

- 15 Los Compuestos **463** a **472** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **444B** sustituyendo la amina apropiada. "T. ret de CLAR "B" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: columna Turbo YMC S5 ODS de 4,6 x 33 mm, gradiente de 2 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%) con 1 min a disolvente B al

100%, caudal de 4 ml/min, $\lambda = 220\text{nm}$.

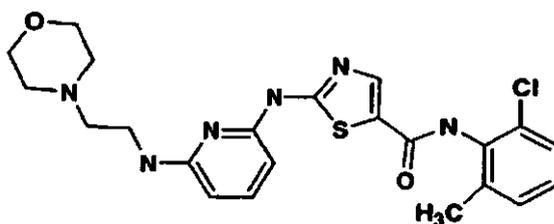
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
463		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(dimetil-amino)-etil]amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,527
464		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(tetrahidro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,797
465		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[metil[2-(metilamino)-etil]amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	1,137 B
466		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,113 B
467		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-pirrolidinil)-etil]amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	1,150 B
468		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[1-(1-etil-2-pirrolidinil)-etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-carboxamida	1,237 B
469		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-piperidinil-metil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-carboxamida	1,160 B
470		'2-[[6-[[2-(Acetilamino)-etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazol-carboxamida	2,457 B

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
471		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,897
472		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,437

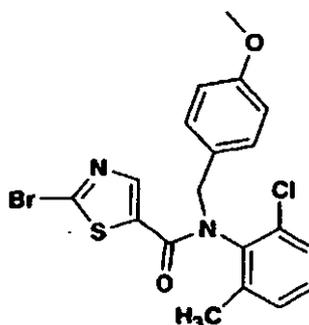
Ejemplo 473

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



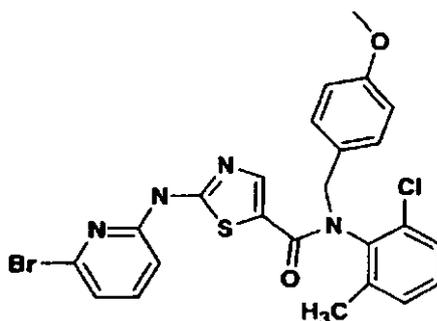
5

A.



10

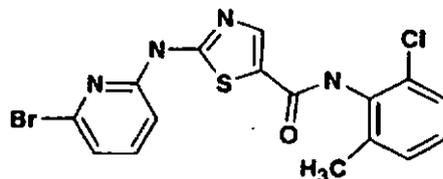
A una suspensión de NaH (2,83 g, 118 mmol) en DMF (350 ml) enfriada hasta 0°C, se añadió Compuesto **319A** (31 g, 93,5 mmol). Se agitó la mezcla durante 45 min a 0°C, luego se añadió Bu₄NI (6,9 g, 18,7 mmol) seguido de la adición de cloruro de 4-metoxibencilo (18 g, 115 mmol). Se dejó calentar la reacción hasta la T. A.. Tras agitar durante una noche a T.A., se detuvo la reacción lentamente con ácido acético, luego se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió agua al residuo y neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado. Se extrajo la muestra 3 veces con EtOAc y se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua, luego se lavaron con solución saturada de NaCl. Se concentró la capa de EtOAc al vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna, dando **473A** (35 g).



15

Al Compuesto **473A** (0,5 g, 1,1 mmol) disuelto en THF (50 ml), se añadió lentamente NaH (0,13 g, 5,5 mmol) seguido de 2-bromo-6-aminopiridina (0,76 g, 4,4 mmol). Se calentó la reacción hasta el reflujo durante 2 h, luego se enfrió hasta la T.A. y se detuvo con ácido acético. Se eliminó el disolvente al vacío, luego se añadieron agua y hexano, y se agitó a T.A. Se recogió el precipitado sólido mediante filtración y se lavó con agua y Et₂O, dando **473B** (0,48 g)

C



Al Compuesto **473B** (0,48 g) disuelto en TFA (5 ml), se añadió anisól (2 ml) seguido de ácido triflúrico (1 ml). Se agitó la reacción a T.A. durante 3 h, luego se añadió lentamente a una mezcla agitada rápidamente de hielo, NaHCO₃ saturado, Et₂O y CH₂Cl₂. Se agitó la mezcla fría durante 1 h, luego se recogió el precipitado sólido mediante filtración y se lavó con agua seguida de una mezcla de Et₂O/CH₂Cl₂, dando **473C** (0,344 g). Tiempo de ret. de CLAR = 3,85 min.

D. Compuesto del título

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444B**, a excepción del uso del Compuesto **473C** en lugar del Compuesto **444A**. Tiempo de ret. de CLAR = 2,80 min.

Ejemplos 474 a 480

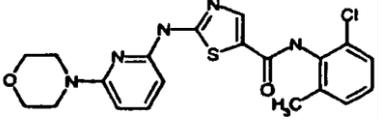
Procedimiento general

Los Compuestos **474 a 480** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **473D**, sustituyendo la amina apropiada.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
474		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-morfolinil)-propil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,867
475		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(metil-amino)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazol-carboxamida	3,067
476		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3(3S)-3-metil-1-piperazinil]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,827
477		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-1H-imidazol-1-il-propil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,83
478		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-hidroxi-etil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,077
479		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-1H-imidazol-1-il-etil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,903

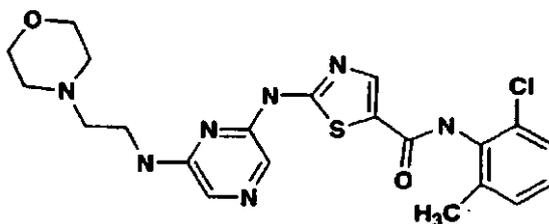
20

(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
480		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,727

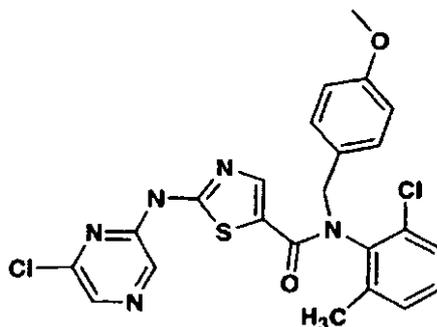
Ejemplo 481

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

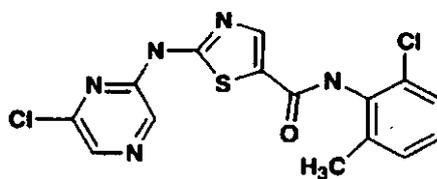


5

A.



10 El Compuesto **481A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del uso del Compuesto **481A** en lugar del Compuesto 2-cloro-6-aminopirazina en lugar del Compuesto 2-bromo-6-aminopiridina.

B. (Síntesis alternativa del Compuesto **406**)

15 El Compuesto **406** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso del Compuesto **481A** en lugar del Compuesto **473B**.

C. Compuesto del título

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444B**, a excepción del uso del Compuesto **406** en lugar del Compuesto **444A**. Tiempo de ret. de CLAR = 2,69 min.

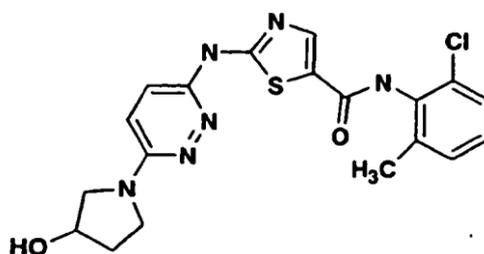
Ejemplos 482 a 486**Procedimiento general**

20 Los Compuestos **482** a **486** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **481C** sustituyendo la amina apropiada.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
482		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-morfolinil)-propil]amino]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,783
483		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinil)-2-pirazinil]amino]-5-tiazol-carboxamida	3,57
484		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	2,743
485		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida	3,327
486		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(1H-imidazol-1-il)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,68

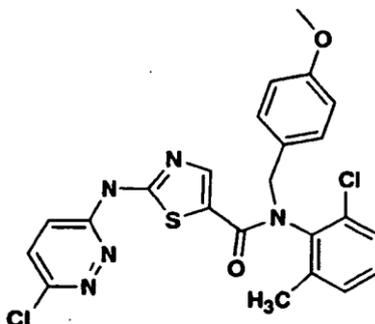
Ejemplo 487

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-3-piridazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



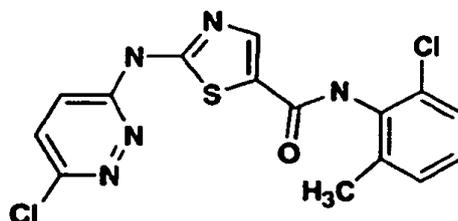
5

A.

10 El Compuesto **487A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del uso del Compuesto

3-cloro-5-aminopiridazina en lugar del Compuesto 2-bromo-6-aminopiridina.

B



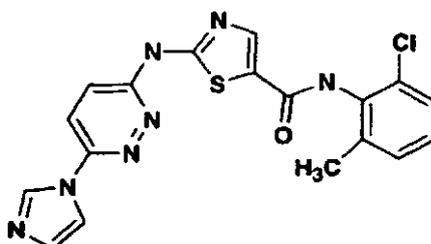
5 El Compuesto **487B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso del Compuesto **487A** en lugar del Compuesto **473B**.

C. Compuesto del título

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444B**, a excepción del uso del Compuesto **487B** en lugar del Compuesto **444A**, y 3-hidroxipirrolidina en lugar de *N*-(2-aminoetil)-morfolina. Tiempo de ret. de CLAR = 2,493 min.

10 **Ejemplo 488**

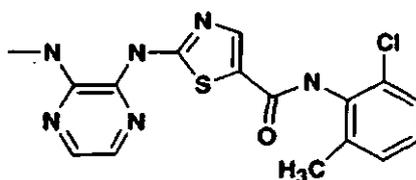
Preparación de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(1*H*-imidazol-1-il)-3-piridazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



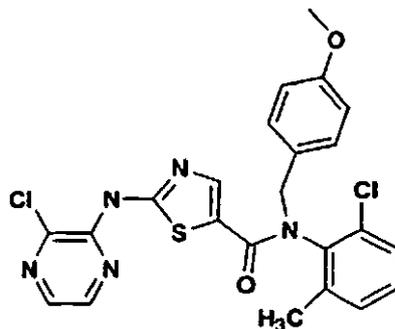
El Compuesto **488** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **487C**, a excepción del uso de imidazol en lugar de 3-hidroxipirrolidina. Tiempo de ret. de CLAR = 2,61 min.

15 **Ejemplo 489**

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[3-(metilamino)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

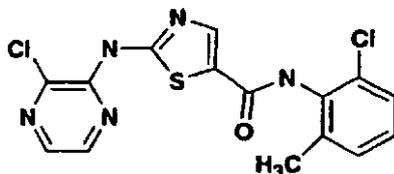


A.



20 El Compuesto **489A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del uso del Compuesto 2-cloro-3-aminopirazina en lugar del Compuesto 2-bromo-6-aminopiridina.

B



El Compuesto **489B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso del Compuesto **489A** en lugar del Compuesto **473B**.

5 C. Compuesto del título

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444B**, a excepción del uso del Compuesto **489B** en lugar del Compuesto **444A**, y usando metilamina en lugar de *N*-(2-aminoetil)-morfolina. Tiempo de ret. de CLAR = 2,81 min.

Ejemplos 490 a 494

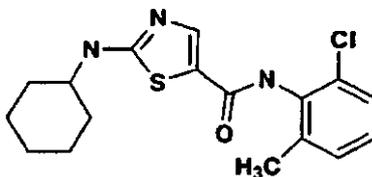
10 **Procedimiento general**

Los Compuestos **490** a **494** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **489C** sustituyendo la amina apropiada.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
490		' <i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,82
491		' <i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(ciclopropilamino)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,94
492		' <i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(4-morfolinil)-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,643
493		' <i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-pirazinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,72
494		'2-[[3-[[2-(Acetilamino)etil]amino]-2-pirazinil]amino]- <i>N</i> -(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	2,933

Ejemplo 495

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(ciclohexilamino)-5-tiazolcarboxamida



- 5 El Compuesto **495** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444B**, a excepción del uso del Compuesto **319A** en lugar del Compuesto **444A**, y usando ciclohexilamina en lugar de *N*-(2-aminoetil)-morfolina. Tiempo de ret. de CLAR = 3,547min.

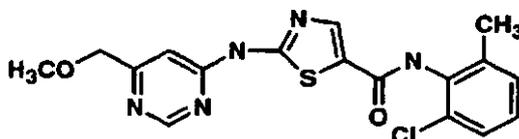
Ejemplos 496 a 500**Procedimiento general**

- 10 Los Compuestos **496 a 500** se prepararon mediante un procedimiento análogo al de **495** sustituyendo la amina apropiada.

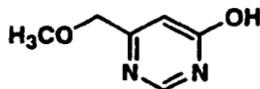
Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
496		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(metilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,357
497		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(ciclopropilamino)-5-tiazolcarboxamida	2,887
498		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(fenilmetil)amino]-5-tiazolcarboxamida	3,500
499		'2-[[2-(Acetilamino)etil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	6-2,483
500		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]amino]-5-tiazolcarboxamida	3,407

Ejemplo 501

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-(metoximetil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida

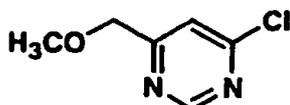


A



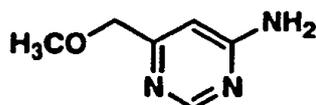
5 A una mezcla de meti-4-metoxiacetoacetato (14,6 g, 0,1 mol) y sal clorhidrato de formamidina (16,1 g, 0,2 mol) en 70 ml de MeOH seco, se añadió una solución de metóxido de sodio al 25% (70 ml, 0,3 mol) en MeOH en porciones. Se formó inmediatamente un precipitado blanco. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,0 h. Se añadió ácido acético (28,6 ml, 0,5 mol) y se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se añadió agua al residuo y se sobresaturó la mezcla con NaCl, y se extrajo con EtOAc (x 5). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron al vacío, dando 8,13 g del Compuesto **501A** en forma de un sólido amarillo.

B



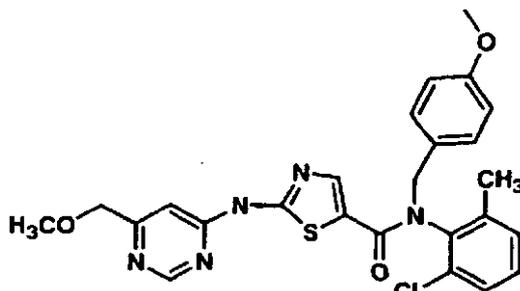
10 Se calentó la mezcla del Compuesto **501A** (5,3 g, 37,8 mmol) y POCl₃ (40 ml) a reflujo durante 2,0 h. Se concentró al vacío y se vertió el residuo en una mezcla de hielo-CH₂Cl₂. Se ajustó el pH de 6,5 a 7 usando NH₄OH concentrado. Se extrajo la mezcla con CH₂Cl₂ (x 3) y se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄. La concentración al vacío seguida de una cromatografía de desorción súbita (CH₂Cl₂ EtOAc: 9:1) sobre gel de sílice dio 5,33 g del Compuesto **501B** en forma de un aceite amarillo pálido.

C



20 Se calentó la mezcla del Compuesto **501B** (3,2 g, 20 mmol) y NH₄OH (50 ml) hasta 85°C en un tubo a presión durante 3,0 h. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción al vacío y se trituró el residuo con éter, dando 2,81 g del Compuesto **501C** en forma de un sólido amarillo pálido.

D



25 El Compuesto **501D** se preparó a partir del Compuesto **501C** mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto 473B.

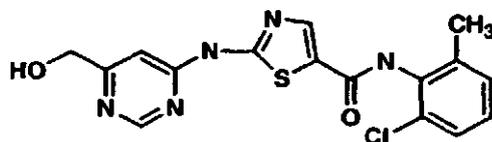
E. Compuesto del título

El compuesto del título se preparó a partir del Compuesto **501D** mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473C**. Tiempo de retención de la CLAR = 3,25 min.

Ejemplo 502

30

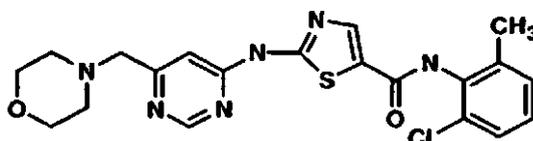
Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(hidroximetil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



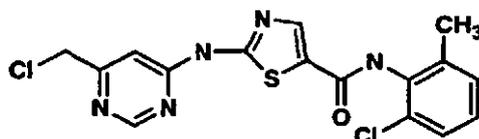
- 5 A una solución del Compuesto **501** (56 mg, 0,144 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3,0 ml) enfriada hasta 0°C, se añadió BBr₃ solo (0,054 ml, 0,574 mmol). Se agitó la mezcla durante 1,0 h a temperatura ambiente. Se añadió MeOH lentamente con cuidado hasta 0°C y se concentró la mezcla resultante al vacío. Se añadió agua al residuo y se ajustó el pH hasta 7 con NaHCO₃ sat. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración, se aclaró con agua/éter y se secó bajo un alto vacío, dando 52 mg del Compuesto **502** en forma de un sólido de color blanco roto. Tiempo de retención de la CLAR = 2,84 min.

Ejemplo 503

- 10 Preparación de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinilmetil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



A



- 15 A una suspensión del Compuesto **502** (44,2 mg, 0,118 mmol) en 0,5 ml de CH₂Cl₂ seco, se añadió cloruro de tionilo (0,086 ml, 1,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 5,0 h. Se concentró al vacío y se evaporó azeotrópicamente el residuo con CH₂Cl₂, dando 56 mg de **503** en forma de un sólido amarillo.

B. Compuesto del título

- 20 Se calentó la mezcla del Compuesto **503A** (20 mg), morfolina (0,014 ml) y diisopropiletilamina (0,09 ml) en 0,5 ml de dioxano seco hasta 85°C durante 4,0 h. La concentración al vacío seguida de cromatografía de desorción súbita (CH₂Cl₂-Me-OH-NH₄OH: 95:5:0,5) sobre gel de sílice dio 15 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco roto. Tiempo de retención de la CLAR = 2,52 min.

Ejemplos 504 a 513*Procedimiento general*

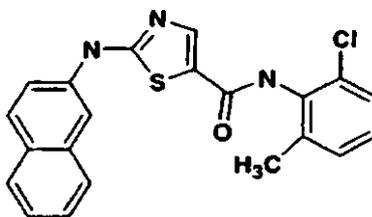
- 25 Los Compuestos **504 a 513** se prepararon a partir de **503A** mediante una vía análoga a la usada para la preparación de **503**. Los compuestos de estos ejemplos tienen la estructura:

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
504		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[2-(dimetilamino)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,083
505		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[2-(4-morfolinil)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,593

506		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[3-(4-morfolinil)propil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,163
-----	--	---	-------

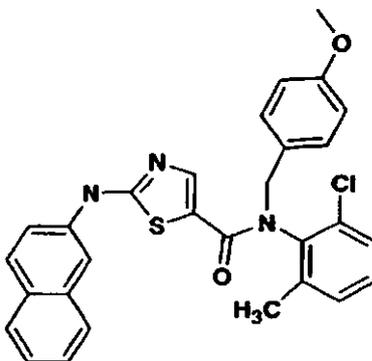
(Continuación)

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
507		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,693
508		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[2-(1H-imidazol-4-il-etil)amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	2,143
509		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[3-(1H-imidazol-1-il-propil)amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,103 B
510		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[2-(2-piridinil)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,113 B
511		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[2-(3-piridinil)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,117 B
512		'1-[[6-[[5-[[[2-(2-cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]-4-pirimidinil]metil]-4-piperidincarboxamida	1,207 B
513		'2-[[6-[[[2-(Acetilamino)etil]amino]metil]-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	1,193 B

Ejemplo 514Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(2-naftalenilamino)-5-tiazolcarboxamida

A

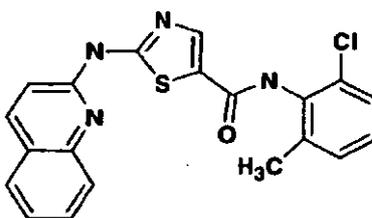
5



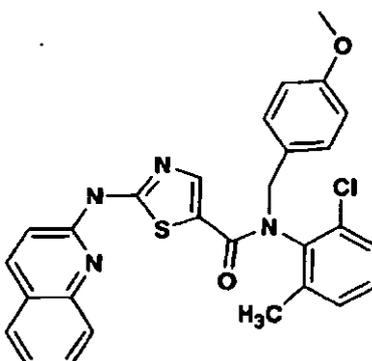
El Compuesto **514A** se preparó a partir de **473A** mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del uso de 2-aminonaftalina en lugar de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Compuesto del título

- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso del Compuesto **514A** en lugar del Compuesto **473B**. Tiempo de ret. de CLAR = 4,11 min.

Ejemplo 515Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(2-quinolinilamino)-5-tiazolcarboxamida

15 A



El Compuesto **515A** se preparó a partir de **473A** mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del

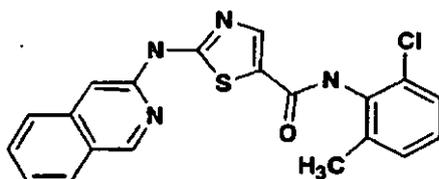
uso de 2-amino-quinolina en lugar de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Compuesto del título

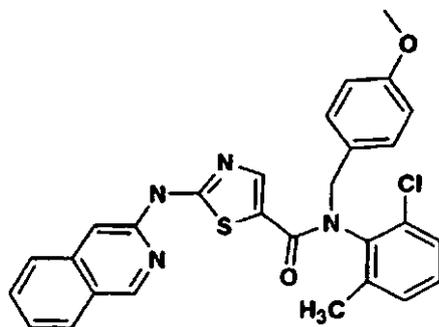
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso del Compuesto **515A** en lugar del Compuesto **473B**. Tiempo de ret. de CLAR = 3,94 min.

5 **Ejemplo 516**

Preparación de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-(3-isoquinolinilamino)-5-tiazolcarboxamida



A



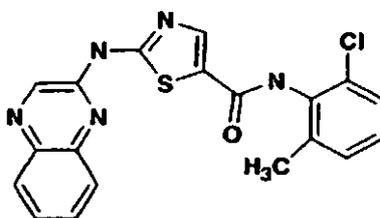
- 10 El Compuesto **516A** se preparó a partir de **473A** mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del uso de 3-aminoisoquinolina en lugar de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Compuesto del título

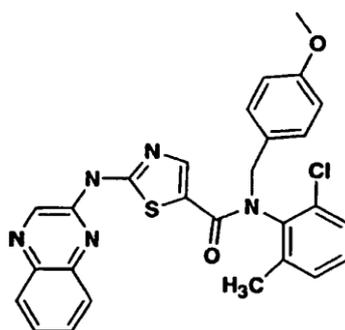
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso del Compuesto **516A** en lugar del Compuesto **473B**. Tiempo de ret. de CLAR = 3,94 min.

15 **Ejemplo 517**

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(2-quinoxalinilamino)-5-tiazolcarboxamida



A



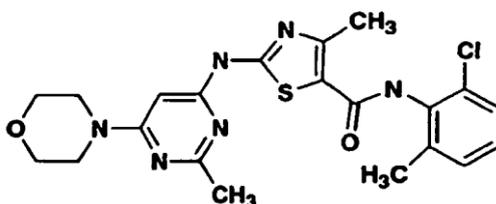
El Compuesto **517A** se preparó a partir de **473A** mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del uso de 2-amino-quinoxalina en lugar de 2-bromo-6-aminopiridina.

B. Compuesto del título

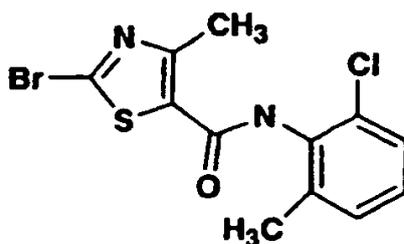
- 5 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso del Compuesto **517A** en lugar del Compuesto **473B**. Tiempo de ret. de CLAR = 3,927 min.

Ejemplo 518

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol-carboxamida

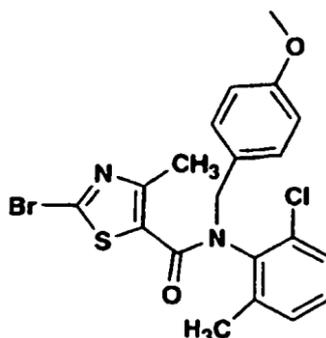


10 A



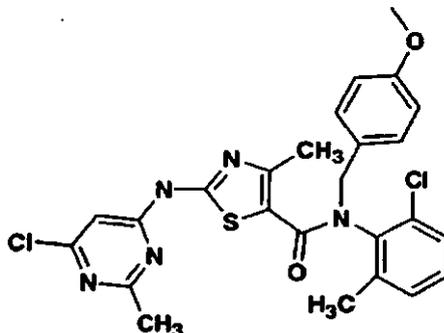
El Compuesto **518A** se preparó a partir de **144** mediante un procedimiento análogo al de **319A**.

B

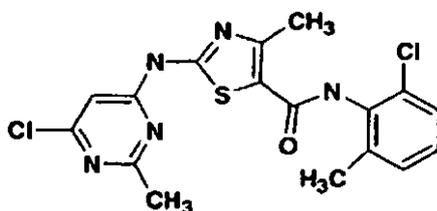


15

El Compuesto **518B** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473A**, a excepción del uso de **518A** en lugar de **319A**.

C

El Compuesto **518C** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473B**, a excepción del uso de **518B** en lugar de **473A**, y 4-amino-6-cloro-2-metilpirimidina en lugar de 2-amino-6-bromopiridina.

5 D

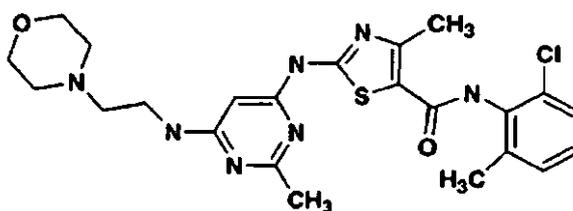
El Compuesto **518D** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **473C**, a excepción del uso de **518C** en lugar de **473B**.

E. Compuesto del título

- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al de **444B**, a excepción del uso del Compuesto **518D** en lugar del Compuesto **444A**, y morfolina en lugar de *N*-(2-aminoetil)-morfolina. Tiempo de ret. de CLAR = 3,397 min.

Ejemplo 519

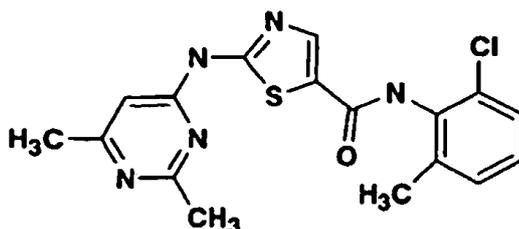
- 15 Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-4-metil-2-[[2-metil-6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida



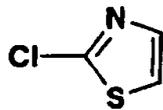
El Compuesto **519** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **518E**, a excepción del uso de *N*-(2-aminoetil)-morfolina en lugar de morfolina. Tiempo de ret. de CLAR = 2,493 min.

Ejemplo 520

- 20 Preparación alternativa del Compuesto **321**

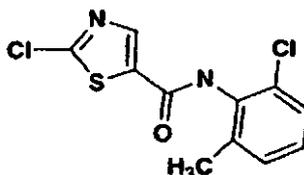


A



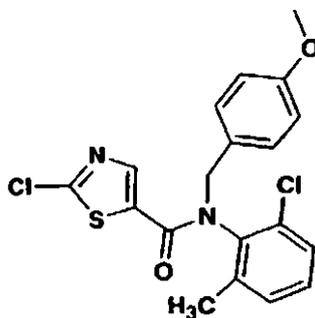
El Compuesto **520A** se preparó a partir de 2-aminotiazol según el procedimiento descrito en la solicitud de patente británica GB 2323595A.

5 B



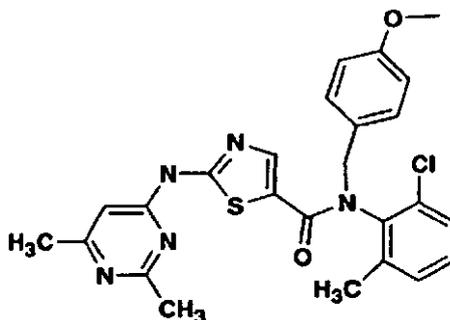
10 A una solución del Compuesto **520A** (480 mg, 4,0 mmol) en THF seco (10 ml) enfriado hasta -78°C , se añadió una solución de *n*-BuLi 2,5M (1,68 ml, 4,2 mmol) en hexano en gotas con una jeringa mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -75°C . Tras completarse la adición, se obtuvo una suspensión de color beis. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a -78°C . Se añadió una solución de isocianato de 2-cloro-6-metilfenilo (0,6 ml, 4,4 mmol) en 5 ml de THF seco y se agitó la mezcla de reacción durante 2,0 h más a -78°C . Se añadió solución ac. saturada de NH_4Cl (10 ml), se dividió la mezcla entre EtOAc-agua y se extrajo con EtOAc (x 2). Se secaron los extractos combinados sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío, dando, tras una recristalización en EtOAc-hexano, 0,99 g del compuesto del título en forma de un material cristalino de color amarillo pálido.

15 C



El Compuesto **520C** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473A**, usando **520B** en lugar de **319A**.

20 D



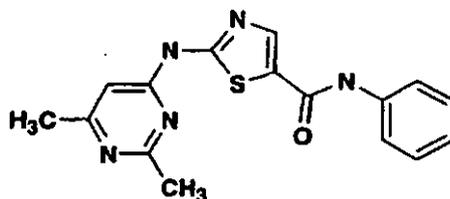
El Compuesto **520D** se preparó a partir del Compuesto **520C** mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473B**.

E. Compuesto del título

El Compuesto **321** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473C**.

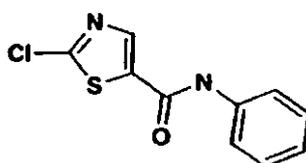
Ejemplo 521

Preparación de '2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-N-fenil-5-tiazolcarboxamida



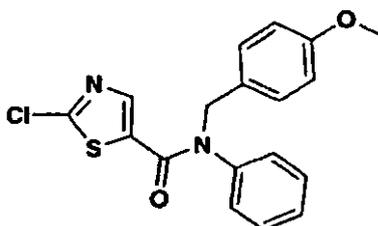
5

A



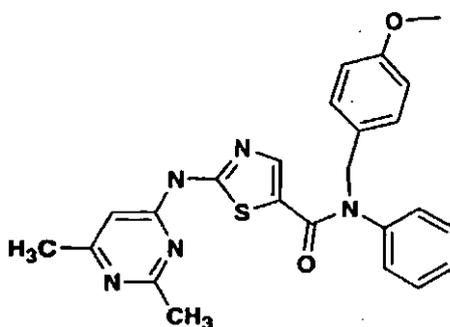
El Compuesto **521A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **520B**, a excepción del uso de fenilisocianato en lugar de 2-cloro-6-metilfenilisocianato.

10 B



Compuesto **521B** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473A**, usando **521A** en lugar de **319A**.

C



15

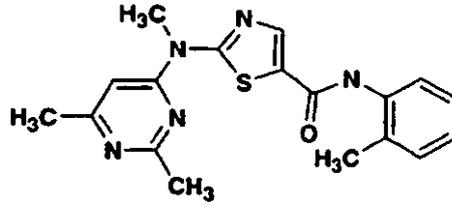
El Compuesto **521C** se preparó a partir del Compuesto **521B** mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473B**.

D Compuesto del título

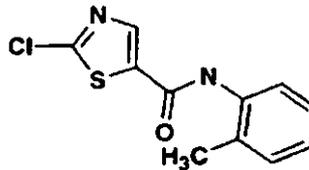
20 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473C**. Tiempo de ret. de CLAR = 1,3 min procedimiento B

Ejemplo 522

Preparación de '2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)metilamino]-N-(2-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

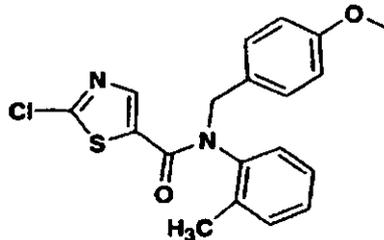


A



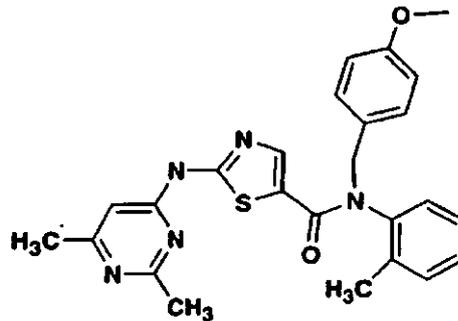
5 Compuesto **522A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **520B**, a excepción del uso de 2-metilfenilisocianato en lugar de 2-cloro-6-metilfenilisocianato.

B



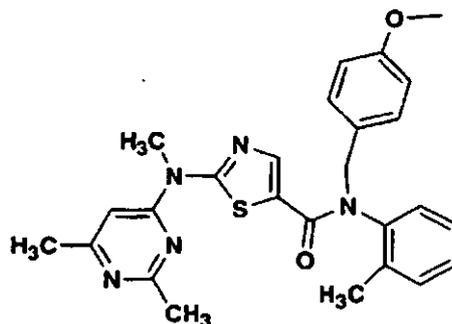
El Compuesto **522B** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473A**, usando **522A** en lugar de **319A**.

10 C



Compuesto **522C** se preparó a partir del Compuesto **522B** mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473B**.

D



15

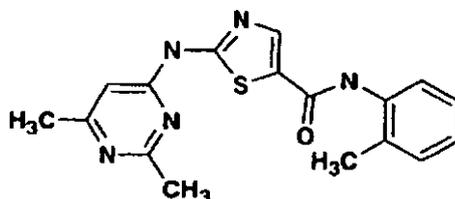
- 5 Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite; 40 mg; 1 mmol) a una solución del Compuesto **522C** (280 mg; 0,61 mmol) en 2 ml de DMF a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,2 ml; 3 mmol) y se agitó la reacción durante 4 h. Tras dividir la mezcla de reacción entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), se lavó la capa orgánica con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). El secado (MgSO₄) y la concentración proporcionaron un aceite que se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice de 2,5 x 15 cm usando acetato de etilo al 50-75%/hexano. Se concentraron las fracciones puras y se cristalizó el residuo en acetato de etilo/hexano, proporcionando 100 mg de **522D** en forma de un sólido amarillo claro.

E Compuesto del título

- 10 El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473C**. Tiempo de ret. de CLAR = 1,21 min procedimiento B

Ejemplo 523

Preparación de '2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-N-(2-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida

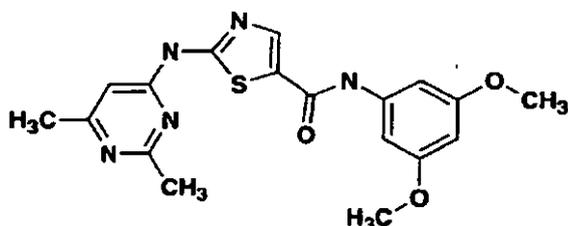


- 15 El Compuesto **523** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473C**, a excepción del uso del Compuesto **522C** en lugar de **473B**. Tiempo de ret. de CLAR = 1,24 min procedimiento B.

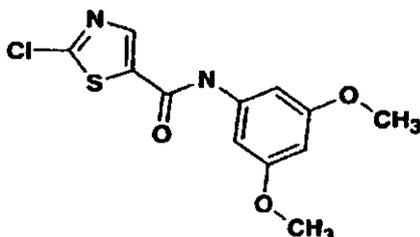
Ejemplo 524

Preparación de 'N-(3,5-dimetoxifenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida

20

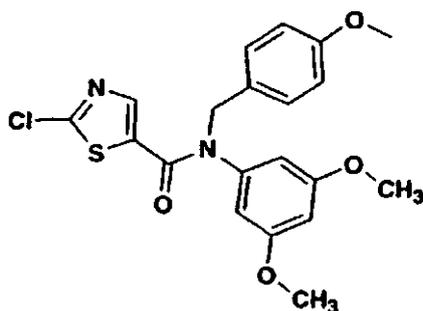


A



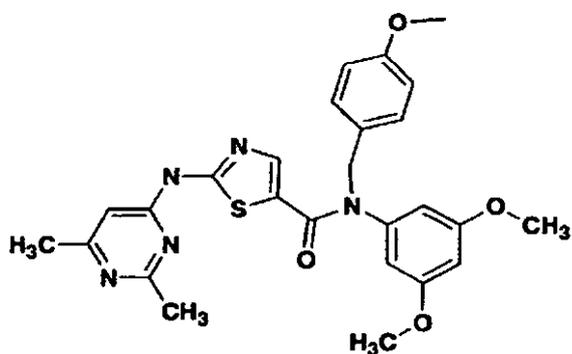
- 25 El Compuesto **524A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **520B**, a excepción del uso de 3,5-dimetoxifenil-isocianato en lugar de 2-cloro-6-metilfenilisocianato.

B



El Compuesto **524B** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473A**, usando **524A** en lugar de **319A**.

C



5

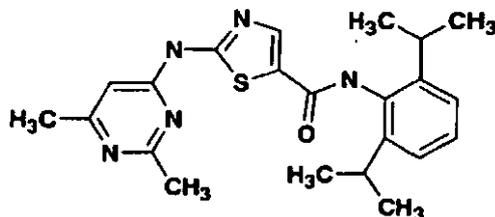
El Compuesto **524C** se preparó a partir del Compuesto **524B** mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473B**.

D Compuesto del título

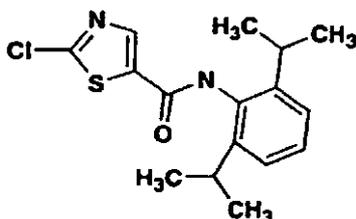
El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473C**, a excepción del uso del Compuesto **524C** en lugar del Compuesto **473B**. Tiempo de ret. de CLAR = 1,28 min procedimiento B

Ejemplo 525

Preparación de N'-[2,6-bis(1-metiletil)fenil]-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida

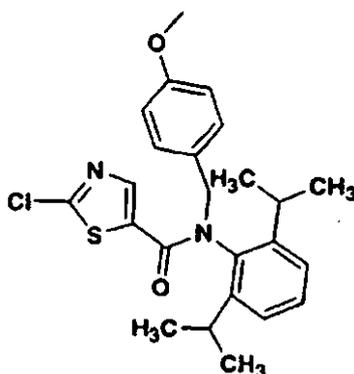


15 A



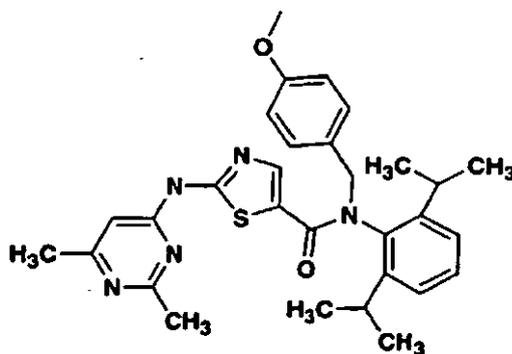
El Compuesto **525A** se preparó mediante un procedimiento análogo al de **520B**, a excepción del uso de 2,2-diisopropilfenil-isocianato en lugar de 2-cloro-6-metilfenilisocianato.

B



El Compuesto **525B** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473A**, usando **525A** en lugar de **319A**.

C



5

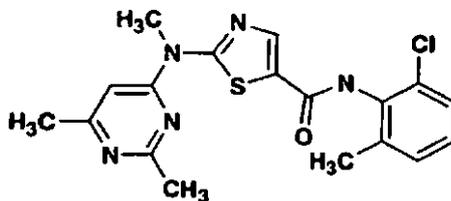
El Compuesto **525C** se preparó a partir del Compuesto **525B** mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473B**.

D Compuesto del título

El compuesto del título se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **473C**, a excepción del uso del Compuesto **525C** en lugar del Compuesto **473B**. Tiempo de ret. de CLAR = 1,6 min procedimiento B

Ejemplo 526

Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)metilamino]5-tiazolcarboxamida

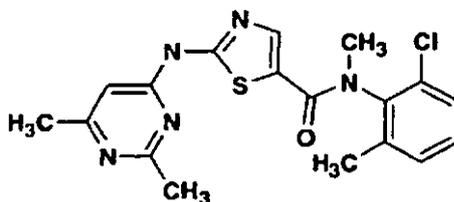


15 Se agitó una mezcla del Compuesto **321** (110 mg; 0,29 mmol), carbonato de potasio (138 mg; 1 mmol) y yodometano (0,06 ml; 1 mmol) en DMF 2 h a temperatura ambiente. Tras dividir la mezcla de reacción entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml), se lavó la capa orgánica con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml). El secado (MgSO₄) y la concentración proporcionaron un aceite que se cromatógrafió sobre una columna de gel de sílice de 2,5 x 15 cm usando MeOH 1-4%/CH₂Cl₂ y se recogieron las fracciones que contenían el Compuesto **526**, dando 20 mg de producto. Tiempo de ret. de CLAR = 1,3 min procedimiento B.

20

Ejemplo 527

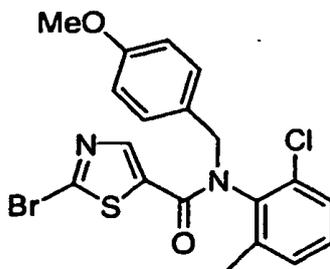
Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-*N*-metil-5-tiazolcarboxamida



- 5 El Compuesto **527** se preparó mediante un procedimiento análogo al usado para la preparación del Compuesto **526**, a excepción de que se recogieron las fracciones que contenían el Compuesto **527**, dando 60 mg de producto. Tiempo de ret. de CLAR = 1,23 min procedimiento B.

Ejemplo 528

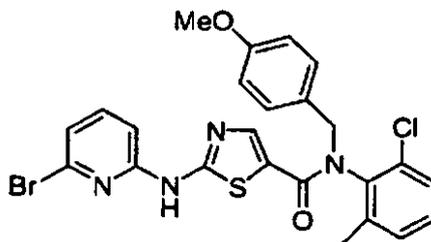
Preparación de 2-bromo-*N,N*-(2-cloro-6-metilfenil)-(4-metoxibencil)-5-tiazolcarboxamida



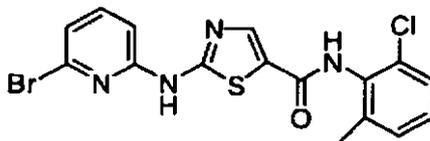
- 10 A una solución en THF enfriada (0°C) de 2-cloro-6-metilaniлина (2,86 ml, 23,3 mmol, 1,10 equiv), se añadió en gotas una solución 1,0M de bis(trimetilsilil)amida de litio (42,2 ml, 42,2 mmol, 2,00 equiv) con una jeringa. Se dejó agitar la solución homogénea durante 5 minutos, y luego se añadió una solución en THF de etil 2-bromo-5-tiazolcarboxilato (5,00 g, 21,1 mmol, 1,00 equiv, preparada de una manera análoga a la del Compuesto **319A**) con una cánula. Se dejó agitar la solución durante 15 minutos hasta que un análisis de CCF mostró que no quedaba material de partida.
- 15 Entonces se añadió a la reacción cloruro de 4-metoxibencilo (7,15 ml, 52,7 mmol, 2,5 equiv), seguido de una cantidad catalítica de yoduro de tetrabutilamonio (1,56 g, 4,22 mmol, 0,20 equiv). Se dejó agitar la mezcla homogénea durante una noche a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. Se dividió el residuo entre acetato de etilo y agua, y se lavaron los extractos orgánicos con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Tras la filtración y eliminación del disolvente, se purificó el producto mediante cromatografía de desorción súbita (acetato de etilo al 10-20% en hexanos), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido (47%).
- 20

Ejemplo 529

Preparación de *N,N*-(2-cloro-6-metilfenil)-(4-metoxibencil)-2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida



- 25 El Compuesto **529** se preparó de una manera análoga a **319B**, a excepción del uso de **528** y 6-bromo-2-aminopiridina como reactivos.

Ejemplo 530Preparación de *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida

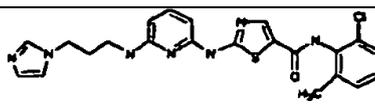
5 Se disolvió el Compuesto **529** (0,500 g, 0,919 mmol, 1,00 equiv) en 5 ml de ácido trifluoroacético y se cargó a temperatura ambiente con 2 ml de anisol seguidos de 1 ml ácido trifluorometanosulfónico. Se dejó agitar la solución homogénea de color rojo oscuro durante una noche y luego se detuvo vertiendo cuidadosamente la solución en una mezcla de hielo y bicarbonato sódico. Se filtró un sólido blanco y se lavó consecutivamente con agua, hexano/éter

10 (1:1) y éter, proporcionando el compuesto del título (41%).

Ejemplos 531-538*Procedimiento general*

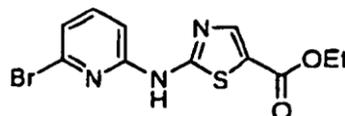
15 Los Compuestos **531** a **538** se prepararon según el procedimiento general descrito a continuación. Se cargó un vial de un tambor con **530** y amina en exceso, y se calentó hasta 90°C durante una noche. Luego se purificó el residuo mediante CLAR de fase inversa, proporcionando el compuesto puro. Para los siguientes Ejemplos **531** to **555** "tiempo. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: YMC ODS-A C18 S7 de 3,0 x 50 mm, gradiente de 2 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%), caudal de 5 ml/min, λ = 220nm.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
531		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-(2-furanilcarbonyl)-1-piperazinil]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,56
532		2-[[6-[[3-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]- <i>N</i> -(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	1,41
533		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)butil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,24
534		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[5-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)pentil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,25
535		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,14
536		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,29
537		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[6-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)hexil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,27

538		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il-propil)amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,24
-----	---	--	------

Ejemplo 539

Preparación de etil-2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxilato

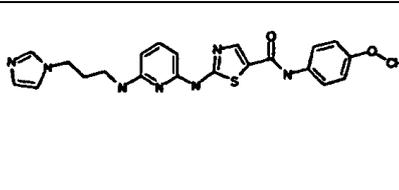
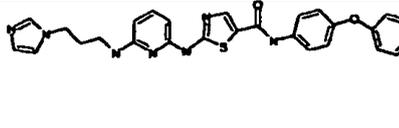
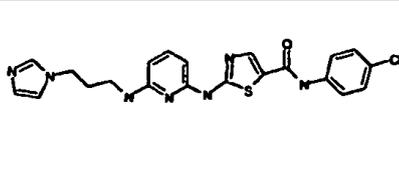
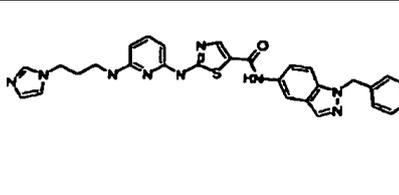
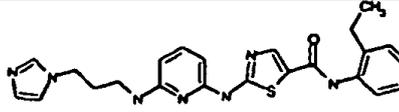


- 5 El Compuesto **539** es un compuesto intermedio, y se preparó de una manera análoga a **319B**, a excepción del uso de 2-bromo-5-tiazolcarboxilato de etilo y 6-bromo-2-aminopiridina como reactivos.

Ejemplos 540-550

Procedimiento general

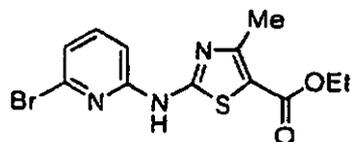
- 10 El Compuestos **540** a **550** se prepararon según el procedimiento general descrito a continuación. Se condensó el Compuesto **539** con la anilina apropiada según el procedimiento del Ejemplo **528**, proporcionando la correspondiente *N*-(4-metoxibencil)amida. Luego se hizo reaccionar la bromopiridina intermedia con *N*-(3-aminopropil)-imidazol según el procedimiento de los Ejemplos **531** a **538**, proporcionando la correspondiente diaminopiridina. La eliminación del grupo 4-metoxibencilo según el procedimiento descrito para el Ejemplo **530** seguida de la purificación mediante la CLAR preparativa de fase inversa proporcionó los Compuestos **540** a **550**.

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
540		'2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(4-metoxifenil)-5-tiazolcarboxamida	1,12
541		'2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(4-fenoxifenil)-5-tiazolcarboxamida	1,48
542		'N-(4-Clorofenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,31
543		'2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]-5-tiazolcarboxamida	1,34
544		'N-(2-Etilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,18

545		'N-(2,6-Dimetoxifenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,11
546		'N-(2,4-Dimetoxifenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,06
547		'2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-fenil-5-tiazolcarboxamida	1,06
548		'2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(2-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida	1,11
549		'N-(2-Clorofenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,16
550		'N-(2,6-Dietilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,29

Ejemplo 551

Preparación de etil-2-[(6-bromo-2-piridinil)amino]-4-metil-5-tiazolcarboxilato



5

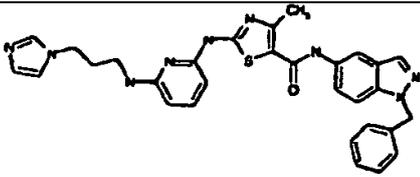
El Compuesto **551** es un compuesto intermedio, y se preparó de una manera análoga a la de **319B**, a excepción del uso de 2-bromo-4-metil-5-tiazolcarboxilato de etilo y 6-bromo-2-aminopiridina como reactivos.

Ejemplos 552 y 553

Los Compuestos **552** y **553** se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de los Compuestos **540** a **550**, a excepción del uso del Compuesto **551** como material de partida.

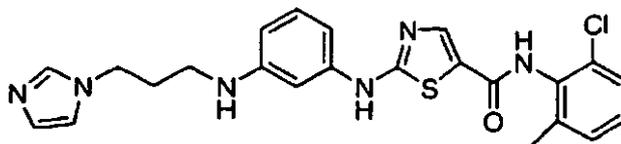
10

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
552		'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-4-metil-5-tiazolcarboxamida	1,19

553		'2-[[6-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propil]amino]-2-piridinil]amino]-4-metil-N-[1-(fenilmetil)-1H-indazol-5-il]-5-tiazolcarboxamida 1,35
-----	---	---

Ejemplo 554

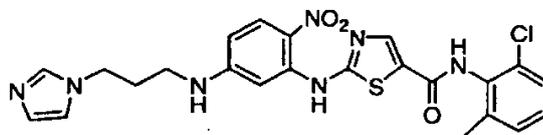
Preparación de 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propil]amino]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida



- 5 Se calentó una solución de **528** (0,127 g, 0,281 mmol, 1,00 equiv) y 3-[N,N-(*tert*-butoxicarbonil)-(3-aminopropil)-imidazol]-1,3-fenilendiamina (0,178 g, 0,563 mmol, 2,00 equiv) en 0,200 ml de DMSO a 120°C en un vial cerrado herméticamente durante una noche. La purificación mediante CLAR preparativa de fase inversa seguida de la desprotección según el procedimiento del Compuesto **530** proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 555

- 10 Preparación de 'N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[5-[[3-(1H-imidazol-1-yl)propil]amino]-2-nitrofenil]amino]-5-tiazolcarboxamida



- 15 Se cargó una solución de 2,4-difluoronitrobenzoceno (0,400 ml, 3,65 mmol, 1,00 equiv) en acetonitrilo con K₂CO₃ (0,605 g, 4,38 mmol, 1,20 equiv) seguido de etil-2-amino-5-tiazolcarboxilato (0,628 g, 3,65 mmol, 1,00 equiv) en forma de sólido. Se cerró herméticamente la mezcla heterogénea y se calentó hasta 120°C durante una noche. Se filtró la solución y luego se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía de desorción súbita proporcionó etil-2-[[3-(fluoro-6-nitro-1-fenil)amino]-5-tiazolcarboxilato en forma de un sólido amarillo (9%). Se acopló este producto intermedio a 2-cloro-6-metilfenilamina según el procedimiento del Compuesto **528**, proporcionando N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(fluoro-6-nitro-1-fenil)amino]-5-tiazolcarboxamida (21%). El compuesto del título se sintetizó haciendo reaccionar este compuesto intermedio con un exceso de N-(3-aminopropil)-imidazol a 80°C seguido de la purificación mediante CLAR preparativa de fase inversa.
- 20

Ejemplos 556-566

Procedimiento general:

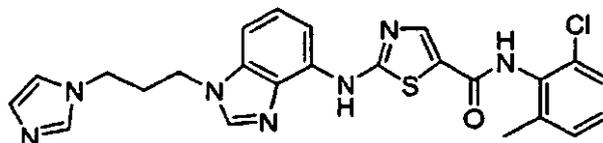
- 25 Los Compuestos **556 a 566** se prepararon según el Procedimiento general descrito a continuación. Se calentó una mezcla de 2-bromo-N-[2-cloro-6-metilfenil]-5-tiazolcarboxamida **319A**, una anilina (1 eq), HCl acuoso 1,0N (0,5 eq) en *n*-BuOH durante una noche a 120°C en un vial cerrado herméticamente. Se diluyó esto con metanol y se aisló el producto mediante CLAR preparativa (columna YMC S5 ODS de 30 x 100 mm eluida por un gradiente compuesto de dos mezclas de disolventes (Mezcla A: MeOH al 10%, agua al 90% y TFA al 0,1%); Mezcla B: MeOH al 90%, agua al 10% y TFA al 0,1%). Para las anilinas sustituidas con un grupo de ácido carboxílico, se trató la mezcla de reacción con NaOH acuoso 1N (5 eq) durante una noche antes de la purificación final del producto mediante CLAR. "T. ret de CLAR" es el tiempo de retención de la CLAR en las siguientes condiciones: YMC 15 S5 OSD DE 4,6 x 30 mm (para **556 a 560**) o columna YMC S7 ODS de 3 x 50 mm (para 561 a 566), gradiente de 2 min comenzando con disolvente A al 100% (MeOH al 10%, H₂O al 90%, TFA al 0,1%) hasta disolvente B al 100% (MeOH al 90%, H₂O al 10%, TFA al 0,1%), caudal de 5 ml/min, λ = 220nm.
- 30

35

Ej. n.º	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	T. ret de CLAR (min)
556		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,63
557		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[(4-metoxifenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,63
558		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[(3-metoxifenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,70
559		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[(2-metoxifenil)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,65
560		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[(3,5-dimetoxifenil)-amino]-5-tiazolcarboxamida	1,55
561		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metil-fenil)-2-[[4-(dimetilamino)-fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,25
562		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-(4-morfolinil)fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,24
563		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(carboximetil)-fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,36
564		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-(3-carboxipropil)-fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,48
565		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-(carboximetil)fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida	1,35
556		<i>N</i> -(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2-metil-1 <i>H</i> -bencimidazol-5-il)amino]-5-tiazolcarboxamida	1,27

Ejemplo 567

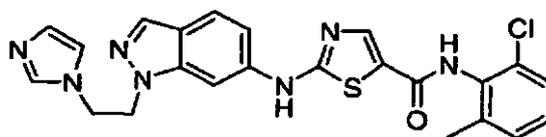
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-1*H*-bencimidazol-4-il]amino]-5-tiazolcarboxamida



Se calentó una mezcla de 1-bromo-3-cloropropano (10 ml, 0,10 mmol), imidazol (6,81 g, 0,10 mmol) en NaOEt etanólico (41,3 ml, 20% en peso, 1,1 mmol) a reflujo durante 1 h. Tras enfriar hasta la T.A., se filtró ésta y se lavó la torta filtrante con EtOH. Se eliminó el disolvente del filtrado, proporcionando 3-cloro-1-(imidazo-1-il)-propano en bruto en forma de un aceite. Se añadió una porción del cloruro en bruto (1,07 g, 7,40 mmol) a una mezcla de 4-nitro-bencimidazol (1,09 g, 6,66 mmol) y NaH (293 mg, 60% en aceite, 8,14 mmol) en DMF (15 ml). Tras calentar a 60°C durante una noche y luego a 75°C durante 3 h, se eliminó el disolvente. Se dividió el residuo entre agua y una mezcla de MeOH al 10% en DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se eliminaron los disolventes. Una cromatografía radial (placa de gel de sílice de 4 mm eluida con un gradiente en etapas de DCM que contenía MeOH al 2, 3,4, ...10%) proporcionó el producto principal, 1-[3-imidazo-1-il-propil]-4-nitrobencimidazol en forma de un sólido (513 mg, 28%). Se agitó vigorosamente una mezcla de este material (250 mg) y paladio al 10% sobre carbón vegetal (200 mg) en EtOH (10 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 1 h. La retirada del catalizador por filtración y el disolvente bajo presión reducida produjo 4-amino-1-[3-imidazo-1-il-propil]-bencimidazol en bruto en forma de un sólido. Se añadió una porción de este material (46 mg, 0,191 mmol) a una mezcla de **319A** (63 mg, 1,0 eq), una solución acuosa de HCl (0,24 ml, 1,0M, 1,25 eq) y *n*-BuOH (1 ml). Esto se calentó en un vial cerrado herméticamente a 120°C durante 44 h. Tras enfriar hasta la T.A., se aisló **567** (Tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S5 de 4,6 x 30 mm): 1,20 min) mediante CLAR preparativa.

Ejemplo 568

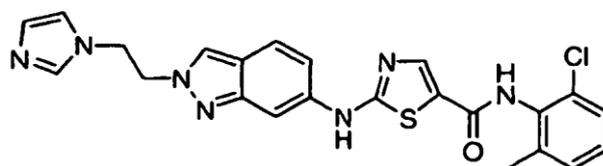
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-1*H*-indazol-6-il]amino]-5-tiazolcarboxamida



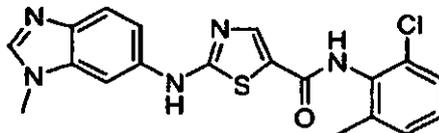
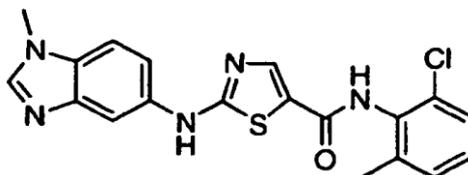
Se calentó una mezcla de 1-bromo-2-cloroetano (4,6 ml, 0,055 mole), imidazol (3,40 g, 0,050 mol) en NaOEt etanólico (19 ml, 21% en peso, 1 eq) a reflujo durante 2 h. Tras enfriar hasta la T.A., se filtró la reacción y se lavó la torta filtrante con EtOH. Se retiró el disolvente del filtrado, proporcionando 2-cloro-1-(imidazo-1-il)-etano. Se añadió una porción del cloruro en bruto (2,24 g, 17,2 mmol) a una mezcla de 6-nitro-indazol (1,63 g, 10,0 mmol), K₂CO₃ (1,50 mg, 1,1 eq) y KI (1,70 g, 1,1 eq) en DMF (15 ml). Tras calentar a 70°C durante una noche y luego a 90°C durante 4 h, se retiró el disolvente. Se dividió el residuo entre agua y una mezcla de MeOH al 5% en DCM. Se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se retiraron los disolventes. Una cromatografía radial (placa de gel de sílice de 4 mm eluida con un gradiente en etapas de DCM que contenía MeOH al 0, 1, 2%) proporcionó 59 mg de 1-[2-imidazo-1-il-etil]-6-nitro-indazol y 450 mg de the 2-[2-imidazo-1-il-etil]-6-nitro-indazol isomérico. Se agitó vigorosamente una mezcla de 1-[2-imidazo-1-il-etil]-6-nitro-indazol (650 mg) y paladio al 10% sobre carbón vegetal (600 mg) en EtOH (10 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante una noche. La retirada del catalizador por filtración y el disolvente bajo presión reducida produjo 6-amino-1-[2-imidazo-1-il-etil]-indazol en bruto en forma de un sólido. Se añadió una porción de este material (68,1 mg, 1,5 eq) a una mezcla de **556** (99,3 mg, 0,300 mmol), una solución acuosa de HCl (0,45 ml, 1,0M, 1,5 eq) y *n*-BuOH (1,5 ml). Se calentó esto en un vial cerrado herméticamente a 120°C durante 44 h. Tras enfriar hasta la T.A., se aisló **568** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,31 min) mediante CLAR preparativa.

Ejemplo 569

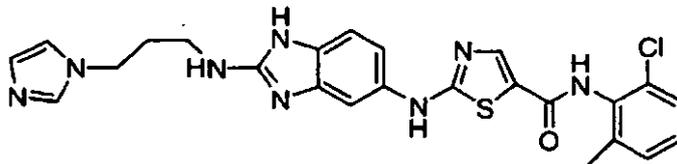
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etil)-2*H*-indazol-6-il]amino]-5-tiazolcarboxamida



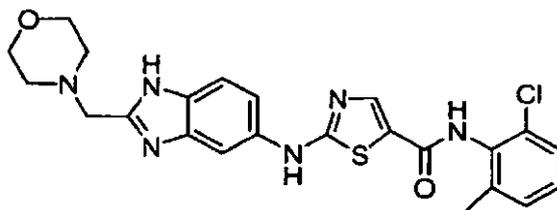
Partiendo del 2-[2-imidazo-1-il-etil]-6-nitro-indazol isomérico, se preparó **569** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,28 min) de la misma manera que **568**.

Ejemplo 570*N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-5-tiazolcarboxamida**Ejemplo 571***N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)amino]-5-tiazolcarboxamida

Partiendo de 5-nitrobencimidazol y metilioduro, se prepararon **570** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,23 min) y **571** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,23 min) de la misma manera que los Compuestos **557** y **558**.

Ejemplo 572*N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida

Se calentó una mezcla de 2-cloro-5-nitro-bencimidazol (985 mg, 5,0 mmol) y 1-(3-aminopropil)-imidazol (1,8 ml, 3 eq) en tolueno (15 ml) a reflujo durante 5 h. Se dividió la reacción entre EtOAc y salmuera, dando un precipitado que se recogió mediante filtración. La cromatografía de desorción súbita de este material (gel de sílice; elución de gradiente por etapas con mezclas de DCM que contienen MeOH al 1, 2, 3,...10%) proporcionó 2-[3-[imidazo-1-il]-propilamino]-5-nitro-bencimidazol (550 mg) en forma de un sólido. Se combinó este material con Pd al 10% sobre carbón vegetal (500 mg), se suspendió en EtOH y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante una noche. La retirada del catalizador mediante filtración y del disolvente bajo una presión reducida produjo el 5-amino-2-[3-imidazo-1-il-propilamino]-bencimidazol en bruto en forma de un sólido. Se añadió una porción de este material (77 mg, 0,30 mmol) a una mezcla de **319A** (99 mg, 1,0 eq), una solución acuosa de HCl (0,60 ml, 1,0 M, 2 eq) y *n*-BuOH (1,5 ml). Se calentó esto en un vial cerrado herméticamente a 120°C durante 20 h. Tras enfriar hasta la T.A., se aisló **572** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,20 min) mediante CLAR preparativa.

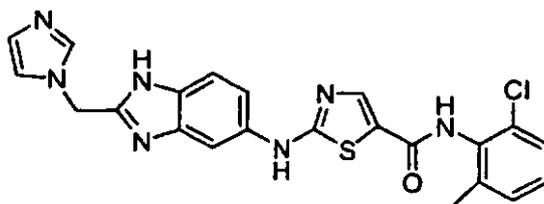
Ejemplo 573*N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(4-morfolinilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida

Se calentó una mezcla de 3,4-diamino-nitrobenzenceno (15,3 g, 0,10 mol) y ácido cloroacético (14,18 g, 1,5 eq) en HCl acuoso 5,0N (80 ml) a reflujo durante 1 h. Tras enfriar hasta la T.A., se filtró la reacción a través celite y se almacenó el filtrado a 0°C durante 2 días. Se recogieron los cristales formados y se recrystalizaron en una mezcla de EtOH y agua, dando 7,2 g de the sal clorhidrato de 2-clorometil-5-nitro-bencimidazol. Se calentaron una porción de esta sal (528 mg, 2,13 mmol) y morfolina (1,31 ml, 7 eq) en tolueno (15 ml) a reflujo durante 4 h. Tras enfriar hasta la T.A., se filtró la reacción y se lavó la torta filtrante con tolueno. Se retiró el disolvente del filtrado, dando el 2-[*N*-

- 5 morfolinilmetil]-5-nitro-bencimidazol en bruto en forma de un aceite. Se agitaron una porción de este material (657 mg) y paladio al 10% sobre carbón vegetal (650 mg) en EtOH (10 ml) durante una noche bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). La retirada del catalizador y del disolvente mediante filtración produjo 5-amino-2-[*N*-morfolinilmetil]-bencimidazol en bruto en forma de un aceite. Se acopló una porción de este material con **556** según lo descrito para **570**, proporcionando **573** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 3 de 50 x 50 mm): 0,92 min).

Ejemplo 574

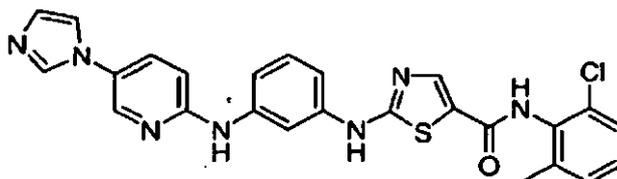
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida



- 10 Partiendo de imidazol y 2-clorometil-5-nitro-bencimidazol, se preparó el compuesto **574** (tiempo de retención de la CLAR (YMC 10 ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,17 min) de la misma manera que los Compuestos **570**.

Ejemplo 575.

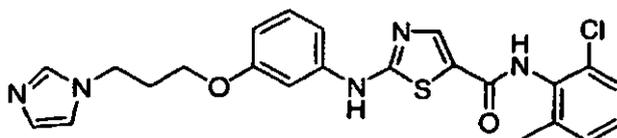
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[5-(1*H*-imidazol-1-il)-2-piridinil]amino]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida

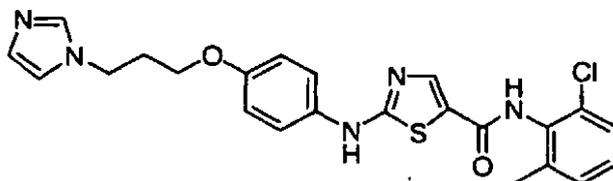


- 15 Se calentó una mezcla de 3-nitroanilina (2,91 g, 21,1 mmol) y 2,5-dibromopiridina (5,0 g, 1 eq) a 185°C durante 1 h. Tras enfriar hasta la T.A., se rompió el sólido y se trató con una mezcla acuosa saturada de NaHCO₃ y MeOH al 10% en DCM. Se recogió el sólido suspendido mediante filtración y se lavó con un poco de MeOH al 10% en DCM y luego con agua, dejando, tras secar, 3,72 g de *N*-[5-bromo-piridin-2-il]-5-nitroanilina en bruto. Se combinó una porción de este material (500 mg, 1,70 mmol) con imidazol (116 mg, 1 eq), CuI (81 mg, 0,25 eq) y K₂CO₃ (235 mg, 1 eq) en DMF (2 ml), y se calentó la mezcla a 130°C durante 2 días. Tras enfriar hasta la T.A., se retiró el disolvente y se dividió el residuo entre agua y una mezcla de MeOH al 20% en DCM. Se retiró la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄), y se eliminaron los disolventes, dejando la *N*-[5-imidazo-1-il]-piridin-2-il]-5-nitroanilina en bruto en forma de un sólido. Se cogió éste y se trató con paladio al 10% sobre carbón vegetal (650 mg) en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 h. La eliminación del catalizador y después del disolvente dejó *N*-[5-imidazo-1-il]-piridin-2-il]-5-aminoanilina en bruto. Se purificó mediante cromatografía radial (placa de gel de sílice de 4 mm que se eluyó con un gradiente por etapas de DCM que contenía MeOH al 1, 2, 3,... 6%). Luego se acopló la anilina a **319A** según lo descrito para **570**, proporcionando **575** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S5 de 4,6 x 30 mm): 1,42 min).

Ejemplo 576

- 30 *N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propoxil]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida

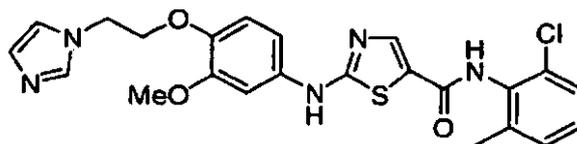


Ejemplo 577*N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propoxi]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida

- Se calentó una suspensión de 3-nitrofenol (837 mg, 6,02 mmol), 1-cloro-3-[imidazo-1-il]-propano (871 mg, 1 eq), K_2CO_3 (3,3 g, 4 eq) y NaI (1,0 g, 1,1 eq) en DMF a 120°C durante 6 h. Tras enfriar hasta la T.A., se filtró la reacción y se lavó la torta filtrante con DMF. Se eliminó el disolvente del filtrado y se cromatografió el residuo (cromatografía radial; placa de gel de sílice de 4 mm, que se eluyó con un gradiente en etapas de DCM que contenía MeOH al 0, 1, 2,5, 5, 7,5%), proporcionando 400 mg de 3-[3-imidazo-1-il-propiloxi]-nitrobenzeno. Se trató éste con paladio al 10% sobre carbón vegetal (400 mg) en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 h. La eliminación del catalizador y del disolvente proporcionó 3-[3-imidazo-1-il-propiloxi]-anilina, que luego se acopló a **319A** según lo descrito para **570**, proporcionando **576** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S5 de 4,6 x 30 mm): 1,33 min). Partiendo de 4-nitrofenol y 1-cloro-3-[imidazo-1-il]-propano, se preparó **577** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S5 de 4,6 x 30 mm): 1,42 min) de una manera similar a **576**.

Ejemplo 578

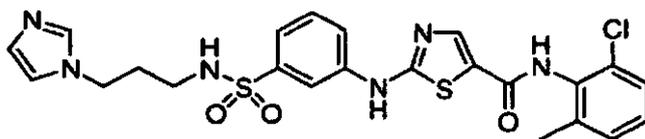
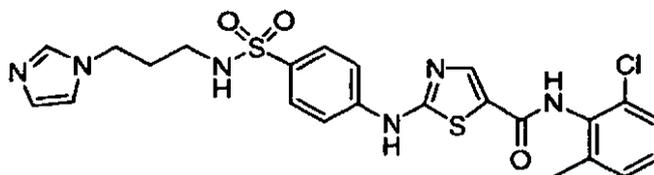
- 15 *N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-(2-(1*H*-imidazol-1-il)etoxi)-3-metoxifenil]amino]-5-tiazolcarboxamida



Partiendo de 2-metoxi-4-nitrofenol y 1-cloro-3-[imidazo-1-il]-etano, se preparó **578** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S5 de 4,6 x 30 mm): 1,35 min) de una manera similar a **576**.

Ejemplo 579

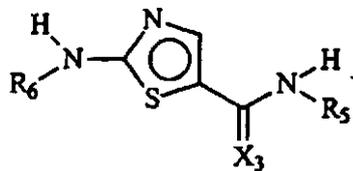
- 20 *N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]sulfonil]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida

**Ejemplo 580***N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[4-[[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]sulfonil]fenil]amino]-5-tiazolcarboxamida

- 25 Se añadió 3-imidazo-1-il-propilamina (2,04 ml, 2,5 eq) a una solución de cloruro de 3-nitro-bencenosulfonilo (1,5 g, 6,77 mmol) en THF (20 ml) a T.A. Tras 1 h, se eliminó el disolvente y se dividió el residuo entre agua y una mezcla de MeOH al 10% en DCM. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó (Na_2SO_4). Se trató la *N*-[3-[imidazo-1-il]-propil]-3-nitro-bencenosulfonamida en bruto con paladio al 10% sobre carbón vegetal (2 g) en THF (60 ml) bajo una atmósfera de hidrógeno durante una noche. La eliminación del catalizador y luego del disolvente dejó 3-amino-*N*-[3-[imidazo-1-il]-propil]-bencenosulfonamida en bruto que luego se acopló a **319A** según lo descrito para **570**, proporcionando **579** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,22 min). Partiendo de cloruro de 4-nitro-bencenosulfonilo y 3-[imidazo-1-il]-propilamina, se preparó **580** (tiempo de retención de la CLAR (YMC ODS S7 de 3 x 50 mm): 1,21 min) de una manera similar a **579**.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto cíclico de la siguiente fórmula II o una de sus sales:



II

5 en la que:

X_3 es oxígeno o azufre;

R_5 es un grupo arilo que está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo y halo;

R_6 es:

arilo o heteroarilo que está sustituido con Z_1 , Z_2 y uno o más grupos Z_3 , en el que

10 a) dicho arilo está sustituido con al menos un grupo Z_1 , en el que Z_3 es $-Z_4-NZ_7Z_8$, en el que Z_4 es un enlace, Z_7 es hidrógeno o alquilo y Z_8 es alquilo sustituido con heterociclo; o

b) dicho heteroarilo está sustituido con al menos un grupo Z_3 , en el que Z_3 es $-Z_4-NZ_7Z_8$, en el que Z_4 es un enlace, Z_7 es hidrógeno o alquilo y Z_8 es alquilo sustituido con heterociclo; o

c) dicho heteroarilo está sustituido con al menos un grupo Z_3 , en el que Z_3 es alquilo;

15 Z_1 , Z_2 y Z_3 son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno o Z_6 , en el que Z_6 es (i) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, cicloalquilarilo, heterociclo o heterocicloalquilo; (ii) un grupo (i) que está sustituido con uno o más grupos iguales o diferentes (i); o (iii) un grupo (i) o (ii) que está sustituido con uno o más de los siguientes grupos (2) a (16) de la definición de Z_1 , Z_2 y Z_3 ;

20 (2) $-OH$ o $-OZ_6$;

(3) $-SH$ o $-SZ_6$;

(4) $-C(O)_qH$, $-O(O)_qZ_6$ o $-O-C(O)_qZ_6$, en la que q es 1 ó 2;

(5) $-SO_3H$, $-S(O)_qZ_6$; o $S(O)_qN(Z_9)Z_6$;

(6) halo;

25 (7) ciano;

(8) nitro;

(9) $-Z_4-NZ_7Z_8$;

(10) $-Z_4-N(Z_9-Z_5-NZ_7Z_8)$;

(11) $-Z_4-N(Z_{10})Z_5-Z_6$;

30 (12) $-Z_4-N(Z_{10})-Z_5-H$;

(13) oxo;

(14) $-O-C(O)-Z_6$;

(15) dos cualquiera de Z_1 , Z_2 y Z_3 pueden ser conjuntamente alquilenilo o alquenileno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos; o

35 (16) dos cualquiera de Z_1 , Z_2 y Z_3 pueden ser conjuntamente $-O-(CH_2)_r-O-$, en el que r es 1 a 5, formando un anillo saturado o insaturado de 4 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos;

Z₄ y Z₅ son cada uno independientemente:

- (1) un enlace simple;
- (2) -Zn-S(O)_q-Z₁₂⁻;
- (3) -Z₁₁-C(O)-Z₁₂⁻;
- 5 (4) -Zn-C(S)-Z;
- (5) -Z₁₁-O-Z₁₂⁻;
- (6) -Z₁₁-S-Z₁₂⁻;
- (7) -Z₁₁-O-C(O)-Z₁₂; o
- (8) -Z-C(O)-O-Z₁₂⁻;

10 Z₇, Z₈, Z₉ y Z₁₀:

- (1) son cada uno independientemente hidrógeno o Z₆;
- (2) Z₇ y Z₈ o Z₆ y Z₁₀, pueden ser conjuntamente alquileno o alquenileno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos a los que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z₁, Z₂ y Z₃; o
- 15 (3) Z₇ o Z₈, junto con Z₉, pueden ser alquileno o alquenileno, formando un anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros junto con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, anillo que no está sustituido o está sustituido con Z₁, Z₂ y Z₃;

Z₁₁ y Z₁₂ son cada uno independientemente:

- (1) un enlace simple;
- 20 (2) alquileno;
- (3) alquenileno; o
- (4) alquinileno.

2. El compuesto o su sal según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 25 N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 30 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(5-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(5-Bromo-3-metil-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 35 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(3-Bromo-5-metil-2-piridinil)amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(3,5-dimetil-2-pirazinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;

- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(6-etil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-metil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 5 N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(4,6-dimetil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-etil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2,6-Dimetilfenil)-2-[(6-propil-2-piridinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(6-amino-2-metil-4-pirimidinil)amino]-N-(2,6-dimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 10 '2-[(6-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(5-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(4-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(3-Metil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(4-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 15 '2-[(6-Etil-2-piridinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(4-Metil-2-pirimidinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[(3,5-Dimetil-2-pirazinil)amino]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 20 N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[metil-[3-(metilamino)propil]-amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(tetrahydro-2-oxo-1H-imidazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(2-1H-imidazol-4iletil)amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 25 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2R)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[[(2S)-1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 30 '2-[[6-[(2S)-2-(aminocarbonil)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[(2-idroxietyl)amino]-2-metil-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(idroxiometil)-1-piperidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-idroxietyl)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 35 '1-[6-[[5-[(2-Cloro-6-metilfenil)amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]-4-piperidincarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[(3S)-3-metil-1-piperazinil]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[[6-[3-(Acetilamino)-1-pirrolidinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;

- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[5-metil-2-pirazinil]metil]-amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-6-[[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]-amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 5 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(tetraidro-2-oxo-1*H*-imidazol-1-il)etil]-amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-metil-2-pirrolidinil)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1-pirrolidinil)etil]amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[1-etil-2-pirrolidinil]metil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 10 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-piperidinilmetil]amino]-4-pirimidinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil]amino]-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 15 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-morfolinil)propil]amino]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[2-(4-morfolinil)etil]amino]-2-pirazinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-(4-morfolinilmetil)-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 20 '1-[[6-[[5-[[2-Cloro-6-metilfenil]amino]carbonil]-2-tiazolil]amino]-4-pirimidinil]metil]-4-piperidincarboxamida;
- '2-[[6-(2,6-Dimetil-4-pirimidinil)amino]-N-(2-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-2,6-Bis(1-metiletil)fenil]-2-[[6-(2,6-dimetil-4-pirimidinil)amino]-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[[6-[[3-(1*H*-Bencimidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(2-cloro-6-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[4-(1*H*-imidazol-1-il)butil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 25 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[5-(1*H*-imidazol-1-il)pentil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[6-(1*H*-imidazol-1-il)hexil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(4-Clorofenil)-2-[[6-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 30 'N-(2-Etilfenil)-2-[[6-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- '2-[[6-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-N-(2-metilfenil)-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Clorofenil)-2-[[6-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2,6-Dietilfenil)-2-[[6-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-piridinil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[3-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]fenil]-amino]-5-tiazolcarboxamida;
- 35 'N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[5-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-2-nitrofenil]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-metil-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida;
- N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-1*H*-bencimidazol-4-il]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[1-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-1*H*-indazol-6-il]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-2*H*-indazol-6-il]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-6-il)amino]-5-tiazolcarboxamida;

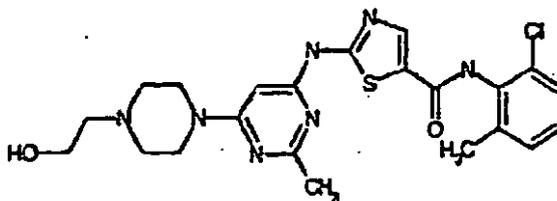
N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[(1-metil-1*H*-bencimidazol-5-il)amino]-5-tiazolcarboxamida;

5 *N*-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amino]-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(4-morfolinilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]-amino]-5-tiazolcarboxamida;

N-(2-Cloro-6-metilfenil)-2-[[2-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-1*H*-bencimidazol-5-il]amino]-5-tiazolcarboxamida;

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II es el siguiente compuesto:



10 o una de sus sales.

4. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína tirosina quinasa, en el que dicho trastorno asociado con la proteína tirosina quinasa es rechazo a trasplantes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de hipersensibilidad mediada por los linfocitos T, soriasis tiroiditis de Hashimoto, síndrome Guillain-Barre, cáncer, dermatitis de contacto, enfermedad alérgica, asma, daño por isquemia o reperfusión, dermatitis atópica, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o retinopatía diabética.

15

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que dicha proteína tirosina quinasa es Lck, Fyn, Lyn, Hck, Fgr, Src, Yes, Blk, HER1 o HER2.

20 6. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que dicho compuesto según lo definido en las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales es para ser administrado simultáneamente o secuencialmente a un agente antiinflamatorio, antiproliferativo, quimioterapéutico, inmunosupresor, anticancerígeno, citotóxico o inhibidor de las PTK distinto de un compuesto según lo definido en las reivindicaciones 1 a 3 o una de sus sales.

25 7. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que dicho compuesto de fórmula II o una de sus sales es para ser administrado con uno o más de: otro inhibidor de PTK; ciclosporina A; CTLA4-Ig; anticuerpos seleccionados entre anti-ICAM-3, anti-receptor IL-2 (Anti-Tac), anti-CD45RB, anti-CD2, anti-CD3 (OKT-3), anti-CD4, anti-CD80, anti-CD86 y anticuerpo monoclonal OKT3; agentes que bloquean la interacción entre CD40 y gp39; proteínas de fusión creadas a partir de CD40 y gp39; inhibidores de la función de NF-kappa B; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); esteroideos; compuestos de oro; agentes antiproliferativos; FK506 (tacrolimus, Prograf); mofetil micofenolato; fármacos citotóxicos; inhibidores de TNF- α ; anticuerpos anti-TNF o receptor TNF soluble; rapamicina (sirolimus o Rapamune); leflunimida; inhibidores de ciclooxigenasa-2; paclitaxel, cisplatino, carboplatino, doxorubicina, carminomicina, daunorubicina, aminopterin, metotrexato, metopterina, mitomicina C, ecteinascidina 743, porfiromicina, 5-fluorouracilo, 6-mercaptipurina, gemcitabina, citosina arabinósido, podofilotoxina, etopósido, etopósido fosfato, tenipósido, melfalán, vinblastina, vincristina, leurosina, vindesina y leurosina.

30

8. Una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína tirosina quinasa, que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y, al menos, un compuesto de la reivindicación 1.

35 9. La composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno asociado con la proteína tirosina quinasa según la reivindicación 8, que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la reivindicación 3.

40