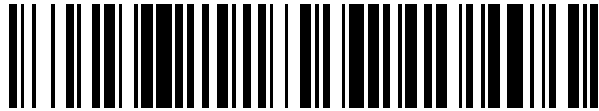


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 543**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.01.2010 E 10700981 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2376486**

54 Título: **Nuevos derivados de tiazol y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos de glutamato**

30 Prioridad:

12.01.2009 GB 0900388

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

23.01.2014

73 Titular/es:

**ADDEX PHARMA S.A. (100.0%)
12, Chemin des Aulx, Plan-les-Ouates
1228 Geneva, CH**

72 Inventor/es:

BOLEA, CHRISTELLE

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 439 543 T3

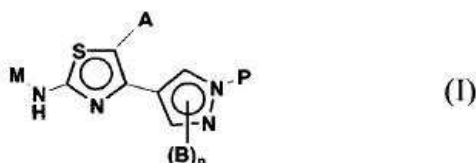
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de tiazol y su uso como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos de glutamato

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0001]



[0002] La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I), en los que M, P, A y (B)_n se definen en la fórmula (I); los compuestos de la invención son moduladores de receptores de subtipo 4 metabotrópicos de glutamato ("mGluR4") que son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema nervioso central, así como de otros trastornos modulados por receptores mGluR4. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y al uso de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos, así como al uso de dichos compuestos para la prevención y el tratamiento de dichas enfermedades en que está implicado el mGluR4

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0003] El glutamato es el transmisor de aminoácido principal en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos. El glutamato juega un papel principal en numerosas funciones fisiológicas, tales como el aprendizaje y la memoria, pero también la percepción sensorial, el desarrollo de la plasticidad sináptica, el control motor, la respiración y la regulación de la función cardiovascular. Además, el glutamato está en el centro de varias enfermedades neurológicas y psiquiátricas diferentes, donde existe un desequilibrio en la neurotransmisión glutamatérgica.

[0004] El glutamato media en la neurotransmisión sináptica a través de la activación de los canales de los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR), a saber los receptores de NMDA, AMPA y kainato que son responsables de la rápida transmisión excitatoria (Nakanishi et al, (1998) Brain Res. Rev., 26:230-235).

[0005] Además, el glutamato activa los receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) que tienen un papel más modulador que contribuye al ajuste de la eficacia sináptica.

[0006] Los mGluRs son receptores acoplados a proteína G (GPCR) con siete dominios transmembrana y pertenecen a la familia 3 de GPCR junto con los receptores de feromonas y GABAB sensibles a calcio.

[0007] La familia de mGluR se compone de ocho miembros. Se clasifican en tres grupos (el grupo I que comprende mGluR1 y mGluR5, el grupo II que comprende mGluR2 y mGluR3; el grupo III que comprende el mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) de acuerdo con la homología de secuencia, perfil farmacológico y la naturaleza de las cascadas de señalización intracelulares activadas (Schoepp et al., (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476).

[0008] El glutamato activa los mGluR a través de la unión al dominio extracelular grande amino terminal del receptor, en este documento denominado como el sitio de unión ortostérico. Esta activación induce un cambio conformacional del receptor que da lugar a la activación de los mecanismos de señalización de la proteína G e intracelulares.

[0009] En el sistema nervioso central, los receptores mGluR4 se expresan más intensamente en la corteza cerebelosa, ganglios basales, los núcleos de transmisión sensoriales del tálamo y el hipocampo (Bradley et al, (1999) Journal of Comparative Neurology, 407:33-46; Corti et al., (2002) Neuroscience, 110:403-420). El subtipo mGluR4 se acopla negativamente a la adenilato ciclasa mediante la activación de la proteína Gai/o, se expresa principalmente en los terminales presinápticos, funcionando como un autorreceptor o heteroreceptor y la activación de mGluR4 conduce a la disminución de la liberación del transmisor desde los terminales presinápticos (Corti et al., (2002) Neuroscience, 110:403-420; Millan et al., (2002) Journal of Biological Chemistry, 277:47796-47803; Valenti et al., (2003) Journal of Neuroscience, 23:7218-7226).

[0010] Los agonistas ortostéricos de mGluR4 no son selectivos y activan el otro grupo III de mGluR (Schoepp et al., (1999) Neuropharmacology, 38:1431-1476). El agonista ortostérico del grupo III L-AP4 fue capaz de reducir los déficits motores en modelos animales de la enfermedad de Parkinson (Valenti et al., (2003) J. Neurosci., 23:7218-7226) y disminuir la excitotoxicidad (Bruno et al., (2000) J. Neurosci, 20; 6.413-6.420) y estos efectos parecen estar mediados a través de mGluR4 (Marino et al, (2005) Curr. Topics Med. Chem., 5:885-895). Además de L-AP4, el

ACPT-I, se ha demostrado que otro agonista selectivo del grupo III de mGluR causa una disminución dependiente de la dosis y la estructura en la catalepsia inducida por haloperidol y atenúa la expresión de ARNm de proencefalina incrementada por haloperidol en el estriado (Konieczny et al., (2007) *Neuroscience*, 145:611 - 620). Además, López et al. (2007, *J. Neuroscience*, 27:6701-6711) han demostrado que las infusiones bilaterales de ACPT-I o LAP-4 en el globo pálido invertían completamente los graves déficits acinéticos producidos por lesiones por 6-hidroxidopamina de las neuronas de dopamina nigrostriatal en una tara de tiempo de reacción sin afectar el rendimiento de los controles. Además, la inversión de la catalepsia inducida por haloperidol mediante ACPT-I intrapalidal se evitaba mediante la administración concomitante de un antagonista selectivo de los receptores del grupo III (RS)-alfa-ciclopropil-4-fosfonofenilglicina. Los efectos opuestos producidos por la activación de mGluR del grupo III en la SNr sugieren fuertemente un papel de mGluR4 más que otros de los subtipos de receptores mGluR en la normalización de la actividad de los ganglios basales (López et al. 2007).

[0011] Estos resultados sugieren que, entre los subtipos de mGluR, se cree que el mGluR4 es la nueva diana más interesante de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (para una revisión, véase Conn et al., (2005) *Nature Review Neuroscience*, 6:787-798).

[0012] Los síntomas de la enfermedad de Parkinson parecen ser debidos a un desequilibrio en los mecanismos de salida directos e indirectos de los ganglios basales y la reducción de la transmisión en la sinapsis estriato-palidal GABAérgica inhibitoria en el mecanismo indirecto puede dar lugar a un alivio de estos síntomas (Marino et al, (2002) *Amino acids*, 23:185-191).

[0013] mGluR4 es más abundante en las sinapsis estriato palidal que en las sinapsis estriato nigral, y su localización sugiere función como un heterorreceptor presináptico en neuronas GABAérgicas (Bradley et al., (1999) *Journal of Comparative Neurology*, 407:33-46) lo que sugiere que la activación selectiva o modulación positiva de mGluR4 disminuirían la liberación de GABA en esta sinapsis disminuyendo de ese modo la salida de la vía indirecta y reducir o eliminar síntomas de la enfermedad de Parkinson. El tratamiento clásico del parkinsonismo implica habitualmente el uso de levodopa combinada con carbidopa (SINEMET™) o benserazida (MADOPAR™). Los agonistas de dopamina, tales como bromocriptina (PARLODEL™), lisurida y pergolida (CELANCE™) actúan directamente sobre los receptores de dopamina y también se utilizan para el tratamiento del parkinsonismo. Estas moléculas tienen el mismo perfil de efectos secundarios como la levodopa.

[0014] Una nueva vía para el desarrollo de compuestos selectivos que actúan en los mGluR es identificar moléculas que actúan a través de mecanismos alostéricos, modulando el receptor mediante la unión a un sitio diferente del sitio de unión ortostérico altamente conservado.

[0015] Recientemente, han surgido moduladores alostéricos positivos de mGluR como nuevas entidades farmacológicas que ofrecen esta alternativa atractiva. Este tipo de molécula se ha descubierto para mGluR1, mGluR2, mGluR4, mGluR5, mGluR7 y mGluR8 (Knoflach F. et al. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98:13402-13407; Johnson M.P. et al., (2002) *Neuropharmacology*, 43:799-808; O'Brien J.A. et al., (2003) *Mol. Pharmacol.*, 64:731-740; Johnson M.P. et al., (2003) *J. Med. Chem.*, 46:3189-3192; Marino M.J. et al., (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100:13668-13673; Mitsukawa K. et al., (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(51):18712-18717; Wilson J. et al., (2005) *Neuropharmacology*, 49:278; para una revisión, véase Mutel V., (2002) *Expert Opin. Ther. Patents*, 12:1-8; Kew J.N., (2004) *Pharmacol. Ther.*, 104(3):233-244; Johnson M.P. et al., (2004) *Biochem. Soc. Trans.*, 32:881-887; recently Ritzen A., Mathiesen, J.M. y Thomsen C., (2005) *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 97:202-213).

[0016] En particular, las moléculas se han descrito como moduladores positivos alostéricos de mGluR4 (Maj et al, (2003) *Neuropharmacology*, 45:895-906; Mathiesen et al, (2003) *British Journal of Pharmacology*, 138:1026-1030). Se ha demostrado que dichas moléculas se han caracterizado en sistemas in vitro, así como en rodajas de cerebro de rata donde se potenció el efecto de LAP-4 en la inhibición de la transmisión en la sinapsis estriatopalidal. Estos compuestos no activan el receptor por sí mismos (Marino et al., (2003) *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, 100:13668-13673). Por el contrario, permiten que el receptor produzca una respuesta máxima a una concentración de glutamato o el agonista ortostérico del Grupo III L-AP4 que por sí mismo induce una respuesta mínima.

[0017] El PHCCC, un modulador alostérico positivo de mGluR4 no activo en otros mGluR (Maj et al., (2003) *Neuropharmacology*, 45:895-906), ha demostrado ser eficaz en modelos animales de la enfermedad de Parkinson, representando así una nueva potencial estrategia terapéutica para la enfermedad de Parkinson, así como para otros trastornos motores y perturbaciones (Marino et al., (2003) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 100:13668-13673), neurodegeneración en la enfermedad de Parkinson (Marino et al., (2005) *Curr. Topics Med. Chem.*, 5:885-895; Valenti et al., (2005) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313:1296-1304; Vernon et al., (2005) *Eur. J. Neurosci.*, 22:1799-1806; Battaglia et al., (2006) *J. Neurosci.*, 26:7222-7229), y neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer o debido a una lesión isquémica o traumática (Maj et al., (2003) *Neuropharmacology*, 45: 895-906).

[0018] Se ha observado que la PHCCC es activa en un modelo animal de ansiedad (Stachowicz et al., (2004) *Eur. J. Pharmacol.*, 498:153-156). Previamente, se ha observado que ACPT-1 produce un efecto anticonflicto dependiente de la dosis después de la administración en el hipocampo y efectos de tipo antidepresivo en ratas después de la administración intracerebroventricular (Tatarczynska et al., (2002) *Pol. J. Pharmacol.*, 54(6):707-710).

5 [0019] La activación de receptores mGluR4 que se expresan en células α y células F en los islotes de Langerhans inhibe la secreción de glucagón. Las moléculas que activan o potencian la actividad agonista de estos receptores pueden ser un tratamiento eficaz para la hiperglicemia, uno de los síntomas de la diabetes tipo 2 (Uehara et al., (2004) Diabetes, 53:998-1006).

10 [0020] La β -quimioquina RANTES está implicada de manera importante en la inflamación neuronal y se ha implicado en la patofisiología de la esclerosis múltiple. La activación de mGluR del grupo III con L-AP4 reducía la síntesis y la liberación de RANTES en astrocitos en cultivo natural, mientras que la capacidad de L-AP4 de inhibir RANTES disminuyó ampliamente en cultivos de astrocitos de ratones knockout de mGluR4 (Besong et al., (2002) Journal of Neuroscience, 22:5403-5411). Estos datos sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser un tratamiento eficaz para trastornos neuroinflamatorios del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple y trastornos relacionados.

15 [0021] Se expresan dos variantes diferentes del receptor mGluR4 en tejidos del gusto y pueden funcionar como receptores para la sensación umami del gusto (Monastyrskaia et al., (1999) Br. J Pharmacol., 128:1027-1034; Toyono et al., (2002) Arch. Histol. Cytol., 65:91-96). De este modo, los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser útiles como agentes del gusto, agentes saborizantes, agentes potenciadores del sabor o aditivos alimenticios.

20 [0022] Existen evidencias anatómicas de que la mayoría de aferentes vagales que inervan el músculo gástrico expresan mGluR del grupo III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8) y transportan de forma activa receptores a sus extremos periféricos (Page et al., (2005) Gastroenterology, 128:402-10). Recientemente, se observó que la activación de mGluR del grupo III periféricos inhibía la mecanosensibilidad de aferentes vagales in vitro que se traduce en el menor desencadenamiento de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior y del reflujo gastroesofágico in vivo (Young et al., (2008) Neuropharmacol., 54:965-975). El marcaje para mGluR4 y mGluR8 fue abundante en aferentes vagales gástricos en los ganglios nodosos, en sus puntos de terminación en el núcleo del tracto solitario y en motoneuronas vagales gástricas. Estos datos sugieren que los moduladores alostéricos positivos de mGluR4 pueden ser un tratamiento eficaz para la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) y trastornos del esófago inferior y trastornos gastrointestinales.

25 [0023] La publicación de patente internacional WO2005/007096 describe el modulador alostérico positivo del receptor mGluR4 útil, solo o en combinación con un agente neuroléptico, para tratar o prevenir trastornos del movimiento. Sin embargo, ninguno de los compuestos específicamente descritos está relacionado estructuralmente con los compuestos de la invención.

30 [0024] Más recientemente, se han descritos nuevos moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR4: derivados de pirazolo[3,4-d]pirimidina (Niswender et al., (2008) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(20):5626-5630), benciliden hidrazinil-3-metilquinazolina funcionalizada y bis-2,3-dihidroquinazolin-4(1H)-ona (Williams et al., (2009) Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19:962-966) y heterobiarilamidas (Engers et al., (2009) Journal of Medicinal Chemistry, 52 (14), 4115-4118). Niswender et al., describió el ácido (\pm)-*cis*-2-(3,5-diclorofenilcarbamoil)ciclohexano carboxílico ((2008) Molecular Pharmacology, 74(5):1345-1358), como modulador alostérico positivo de mGluR4 que también tiene actividad agonista. Esta molécula moderadamente activa ha mostrado evidencias de la eficacia después de la inyección icv en modelos de ratas de la enfermedad de Parkinson. Las publicaciones de patente internacionales W02009/070871 y W02009/010455 han mencionado derivados amido y nuevos derivados heteroaromáticos, respectivamente, como moduladores alostéricos positivos de receptores metabotrópicos de glutamato.

35 [0025] La publicación de patente internacional W02004/110350 describe una clase de compuestos de aminotiazol como moduladores de los niveles de beta amiloide ($A\beta$). La síntesis de 4-pirazoliltiazoles y 4-pirazolilmercaptimidazoles utilizando [hidroxil(tosiloxi)yodo]benceno se ha descrito por Singh et al. en (1997) Journal of the Indian Chemical Society, 74(11-12): 940-942.

40 [0026] El documento US 2006/194807 describe moduladores de mGluR5 que son derivados de pirazol, pero no hay anillo tiazol en estos compuestos.

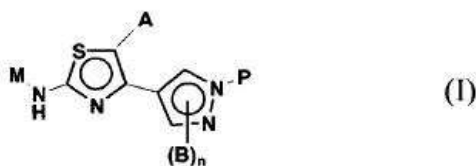
45 (i) la publicación de patente internacional WO2006/122011 describe 4-(2-(4-(octiloxi)-3-(trifluorometil)fenilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo, que tiene actividad inhibidora en la replicación del virus C de hepatitis.

50 [0027] Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos de tiazol de fórmula general (I) que sorprendentemente muestran una actividad y selectividad potentes en el receptor mGluR4. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades ventajosas sobre los compuestos de la técnica anterior. Se han observado mejoras en una o más de las siguientes características de los compuestos de la invención: la potencia en la diana, la selectividad para la diana, la biodisponibilidad, la penetración en el cerebro, y la actividad en los modelos de comportamiento.

[0028] Dichos derivados de tiazol son útiles para tratar o prevenir una patología en un mamífero, incluyendo un humano, el tratamiento o prevención de la cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores de mGluR4. En el caso del tratamiento de trastornos de movimiento, tales como la enfermedad de Parkinson, los compuestos de la invención se pueden utilizar solos o en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en: levodopa, levodopa con un inhibidor de descarboxilasa extracerebral selectiva, carbidopa, entacapona, un inhibidor COMT o un agonista de dopamina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0029] La presente invención se refiere a compuestos que tienen actividad moduladora del receptor 4 metabotrópico de glutamato. En el aspecto de compuesto más general, la presente invención proporciona un compuesto según la fórmula (I),



una sal de adición de base o ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo, en el que:

el radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -SH, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR¹, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR¹, -NR¹(C₂-C₆)alquilen-OR², -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR¹-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR¹, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR¹R², -(C₀-C₆)alquil-S-R¹, -O-(C₂-C₆)alquilen-S-R¹, -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-S-R², -(C₀-C₆)alquil-S(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R¹, -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R², -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R¹, -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R², -(C₀-C₆)alquil-NR¹R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂NR¹R², -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR¹R², -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-NR¹-S(=O)₂R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹-S(=O)₂R³, -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²-S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR¹R², -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR¹R², -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-NR¹C(=O)-R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹C(=O)-R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²C(=O)-R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R¹, -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R², -(C₀-C₆)alquil-NR¹-C(=O)-NR²R³, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹-C(=O)-NR²R³ y -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²-C(=O)-NR³R⁴;

R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquil-(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

Cualquiera de dos radicales de R (R¹, R², R³ o R⁴) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es un número entero que varía de 1 a 2;

Los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -SH, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁶, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR⁵-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR⁵, -halo(C₁-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S-R⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-S-R⁵, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-S-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R⁵, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R⁵, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵-S(=O)₂R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵-S(=O)₂R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶-S(=O)₂R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵C(=O)-R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵C(=O)-R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶C(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁵, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷ y -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

M se selecciona entre un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo;

5 P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=O)-R⁹, $-(C_1-C_6)$ alquil-CN, $-(C_2-C_6)$ alquil-S(O)-R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, $-(C_2-C_6)$ alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y $-(C_0-C_6)$ alquil-S(O)₂-R⁹; y

10 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, $-(C_1-C_6)$ alquilo, -ciano (C₁-C₆)alquilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_{10})$ alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, $-(C_1-C_6)$ alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y $-(C_1-C_6)$ alquilen-arilo;

con la condición (i) de que:

15 cuando P es H, A es H, n es 1 y B₁ es -CN, entonces M no puede ser un arilo sustituido por octiloxi; y

con la condición de que el compuesto no es:

20 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-feniltiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(2,6-Difluorofenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 25 5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(2,5-Difluorofenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 30 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 35 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
 N-Ciclohexil-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 40 N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piperidin-1-il)metanona
 N-Ciclopentil-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 45 5-Metil-N-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(3-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
 N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 50 N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 55 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 (4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
 N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 60 N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
 4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

65 **[0030]** En un aspecto más preferente de la fórmula (I), la presente invención proporciona un compuesto en el que:

M es un anillo piridilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que el compuesto no es:

- 5 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
10 5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
15 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
20 Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(6-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
25 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piperidin-1-il)metanona
5-Metil-4-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(3-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
30 N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
N-(6-Fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
35 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
(4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
40 N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

- 45 **[0031]** En un aspecto más preferente de la fórmula (I), la presente invención proporciona un compuesto en el que:

El radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilenheteroarilo, -C₁-C₆alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR¹, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR¹, -NR¹(C₂-C₆)alquilen-OR², -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR¹-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR¹, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR¹R², -(C₀-C₆)alquil-NR¹R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR¹R², -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR¹R², -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-NR¹C(=O)-R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹C(=O)-R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²C(=O)-R³, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R¹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R¹ y -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R²;

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

60 Cualquiera de dos radicales de R (R¹, R² o R³) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 1;

65

Los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁵, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR⁵-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR⁵, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵C(=O)-R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵C(=O)-R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶C(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁵ y -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁶;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

M es un anillo piridilo opcionalmente sustituido;

P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁹, -(C₁-C₆)alquil-CN, -(C₂-C₆)alquil-S(O)-R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, -(C₂-C₆)alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y -(C₀-C₆)alquil-S(O)₂-R⁹; y

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

con la condición de que el compuesto no es:

4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piperidin-1-il)metanona
 5-Metil-4-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(3-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
 N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 (4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
 N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
 4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metil-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

[0032] En un aspecto más preferente de la fórmula (I), la presente invención proporciona un compuesto en el que:

M es un anillo pirimidilo opcionalmente sustituido.

5 **[0033]** En un aspecto más preferente de la fórmula (I), la presente invención proporciona un compuesto en el que:

El radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilenheteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR¹, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR¹, -NR¹(C₂-C₆)alquilen-OR², -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR¹-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR¹, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR¹R², -(C₀-C₆)alquil-NR¹R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR¹R², -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR¹R², -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-NR¹C(=O)-R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹C(=O)-R², NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²C(=O)-R³, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R¹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R¹ y -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R²;

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

20 Cualquiera de dos radicales de R (R¹, R² o R³) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 1;

25 Los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁶, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR⁵-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR⁵, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵C(=O)-R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵C(=O)-R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶C(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁵ y -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁶;

35 R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

40 M es un anillo pirimidilo opcionalmente sustituido;

P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁹, -(C₁-C₆)alquil-CN, -(C₂-C₆)alquil-S(O)-R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, -(C₂-C₆)alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y -(C₀-C₆)alquil-S(O)₂-R⁹; y

45 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo.

50 **[0034]** En un aspecto preferido, en la fórmula (I):

El radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR¹, -NR¹(C₂-C₆)alquilen-OR² y -(C₀-C₆)alquil-NR¹R²;

55 R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

60 Cualquiera de dos radicales de R (R¹ o R²) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 1;

65 Los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-

C₇)cicloalquilo, arilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵ y -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵;

- 5 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

M es un heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

- 10 P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, -(C₂-C₆)alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y -(C₀-C₆)alquil-S(O)₂-R⁹; y

- 15 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

con la condición de que el compuesto no es:

- 20 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
25 5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(3,5-Difluorpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
30 N-(5-Fluorpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
35 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(6-Fluorpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il(piperidin-1-il)metanona
40 5-Metil-4-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(3-Fluorpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
45 N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
N-(6-Fluorpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
50 5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
55 4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

- 60 **[0035]** Los compuestos preferidos particulares de la invención son compuestos mencionados en la siguiente lista (lista de compuestos particulares preferidos), así como una sal de adición de base o ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo:

- 65 6-(5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)picolinonitrilo
5-Morfolino-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
2-(5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)nicotinonitrilo
5-(Piperidin-1-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

4-(3-(Furan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol-2-amina
 5 4-(1-(4-Clorofenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-N-(6-fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N5,N5-Dimetil-4-(1H-pirazol-4-il)-N2-(piridin-2-il)tiazol-2,5-diamina
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 10 N-(6-Yodopiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(3-Yodopiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(5-Cloro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(Metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 15 N-(4-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-((Dietilamino)metil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-(Morfolinometil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-(Etoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 20 N-(5-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-N-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(2-(Piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo
 N-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 25 N-(Piridin-2-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(5-Fluoro-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Metil-2-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida
 5-Metil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 30 5-Metil-N-(5-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Fluoro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N,N-Dimetil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 4-(3-Fenil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-4-il)tiazol-2-amina
 35 4-(3-(Fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(2-Metiltiazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(tiazol-2-il)tiazol-2-amina
 N-(6-(Fluorometil)piridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 40 N-(6-(Difluorometil)piridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Etilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(Dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 45 5-Cloro-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 3-(4-(1H-Pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)-1-metilpirrolidin-2-ona
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 N-(4-Isopropilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metoxipirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 50 1-(4-(2-(4-Metilpirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)etanona
 N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(Dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 55 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-morfolino-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metilacetamida
 N-(4-Ciclopropilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piridin-2-il)metanona
 60 4-(5-(Dietilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(Dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 Ciclopropil(4-(2-(pirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona
 1-(4-(2-(Pirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)etanona
 N5-(2-Metoxietil)-N5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N2-(pirimidin-2-il)tiazol-2,5-diamina
 65 N-(5-Fluoro-4-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoro-4-metilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina

4-(3-(Etil(metil)amino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Metilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 5 5-Ciclobutil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(Pirimidin-2-il)-4-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-((2-Metoxietil)(metil)amino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 10 (4-(2-(4-Metilpirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanol
 4-(3-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Etilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina y
 4-(3-(2-Metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina.

15 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

[0036] A continuación, se indican las definiciones de varios términos utilizados en la memoria y las reivindicaciones para describir la presente invención.

20 **[0037]** Para evitar dudas, debe entenderse que en esta memoria "(C₁-C₆)" significa una radical de carbonos que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. "(C₀-C₆)" significa un radical de carbonos que tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. En esta memoria, "C" significa un átomo de carbono, "N" significa un átomo de nitrógeno, "O" significa un átomo de oxígeno y "S" significa un átomo de azufre.

25 **[0038]** En el caso en que el subíndice es el número 0 (cero), el radical al que se refiere el subíndice indica que el radical está ausente, es decir, existe un enlace directo entre los radicales.

30 **[0039]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "enlace" se refiere a un enlace covalente saturado. Cuando dos o más enlaces están adyacentes entre sí, se asume que son iguales a un enlace. Por ejemplo, un radical -A-B-, en el que A y B pueden ser un enlace, el radical representa un enlace sencillo.

35 **[0040]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" incluye radicales alquilo de cadena lineal y ramificada y pueden ser metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, t-pentilo, neo-pentilo, n-hexilo, i-hexilo o t-hexilo. El término "(C₀-C₃)alquilo" se refiere a un radical alquilo que tiene 0, 1, 2 ó 3 átomos de carbono y puede ser metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

40 **[0041]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "alquileno" incluye radicales de hidrocarburos saturados bifuncionales lineales y ramificados y pueden ser metileno, etileno, n-propileno, i-propileno, n-butileno, i-butileno, s-butileno, t-butileno, n-pentileno, i-pentileno, t-pentileno, neo-pentileno, n-hexileno, i-hexileno o t-hexileno.

45 **[0042]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo opcionalmente sustituido que no contiene heteroátomos, incluyendo carbociclos saturados monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, así como sistemas anulares fusionados. Dichos sistemas anulares fusionados pueden incluir un anillo que está parcial o totalmente insaturado, tal como un anillo de benceno para formar sistemas anulares fusionados, tales como carbociclos fusionados a benceno. Cicloalquilo incluye sistemas anulares fusionados, tales como sistemas anulares fusionados a espiro. Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, decahidronaftaleno, adamantano, indanilo, fluorenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares. El término "(C₃-C₇)cicloalquilo" puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares.

50 **[0043]** El término "arilo" se refiere a un sistema de anular de hidrocarburos, monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un anillo aromático insaturado. Ejemplos y valores adecuados del término "arilo" son fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indilo, indenilo y similares.

55 **[0044]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático insaturado, monocíclico o bicíclico, opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O o S. Ejemplos de "heteroarilo" pueden ser, pero sin limitación tienilo, piridil, tiazolilo, isotiazolilo, furilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolonoilo, oxazolonoilo, tiazolonoilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, benzoimidazolilo, benzoioxazolilo, benzotiazolilo, tetrahidrotriazolopiridilo, tetrahidrotriazolopirimidinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, tionaftilo, indolilo, isoindolilo, piridonilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolilo, imidazopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, imidazopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, cinnolilo, pteridinilo, furazanilo, benzotriazolilo, pirazolopiridinilo y purinilo.

65 **[0045]** En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "alquilen-arilo", "alquilen-heteroarilo" y "alquilencicloalquilo" se refieren respectivamente a un sustituyente que está unido a través del radical alquilo a un

radical arilo, heteroarilo o cicloalquilo, respectivamente. El término "(C₁-C₆)alquilen-arilo" incluye radicales aril-C₁-C₆-alquilo, tales como bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 3-fenilpropilo, 1-naftilmetilo y 2-naftilmetilo. El término "(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo" incluye radicales heteroaril-C₁-C₆-alquilo, en los que los ejemplos de heteroarilo son los mismos que los ilustrados en la definición anterior, tales como 2-furilmetilo, 3-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, 1-imidazolilmetilo, 2-imidazolilmetilo, 3-imidazolilmetilo, 2-oxazolilmetilo, 3-oxazolilmetilo, 2-tiazolilmetilo, 3-tiazolilmetilo, 2-piridilmetilo, 3-piridilmetilo, 4-piridilmetilo, 1-quinolilmetilo o similares.

[0046] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "heterociclo" se refiere a un sistema anular, monocíclico o bicíclico, saturado, parcialmente saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado independientemente entre N, O y S.

[0047] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, un anillo de 5 ó 6 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados independientemente entre C, N, O y S, incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos, así como anillos carbocíclicos y heterocíclicos que pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de dichos anillos pueden ser, pero sin limitación, furilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, triazolilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, oxazolidinonilo, tiomorfolinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, fenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo y ciclopentenilo.

[0048] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, un anillo de 3 a 10 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados independientemente entre C, N, O y S, incluye anillos aromáticos y heteroaromáticos, así como anillos carbocíclicos y heterocíclicos que pueden ser saturados o insaturados. Ejemplos de dichos anillos pueden ser, pero sin limitación, imidazolidinilo, imidazolinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidilo, piperidonilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopirano, furilo, pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxazolidinonilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, imidazolilo, triazolilo, fenilo, ciclopropilo, aziridinilo, ciclobutilo, azetidino, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo y ciclooctenilo.

[0049] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "halo" o "halógeno" puede ser fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0050] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "haloalquilo" significa un radical alquilo tal como se define anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo. El término "halo (C₁-C₆)alquilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo y difluoroetilo. El término "O-halo C₁-C₆alquilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y fluoroetoxi.

[0051] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "haloalquilenilo" significa un radical alquilenilo tal como se define anteriormente, sustituido con uno o más radicales halo. El término "halo (C₁-C₆)alquilenilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometileno, difluorometileno, fluoroetileno y difluoroetileno. El término "O-halo C₁-C₆alquilenilo" puede incluir, pero sin limitación, fluorometileno, difluorometileno, fluoroetileno y difluoroetileno.

[0052] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "cianoalquilo" significa un radical alquilo tal como se define anteriormente, sustituido con uno o más grupos ciano.

[0053] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a radicales que además llevan uno o más sustituyentes que pueden ser, (C₁-C₆) alquilo, hidroxilo, (C₁-C₆) alquilen-oxi, mercapto, arilo, heterociclo, halógeno, trifluorometilo, pentafluoroetilo, ciano, cianometilo, nitro, amino, amido, amidinilo, carboxilo, carboxamida, (C₁-C₆) alquilen-oxicarbonilo, carbamato, sulfonamida, éster y sulfonilo.

[0054] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) y un disolvente. El disolvente es un disolvente farmacéuticamente aceptable como preferiblemente agua; dicho disolvente puede no interferir con la actividad biológica del soluto.

[0055] En esta memoria, a menos que se indique lo contrario, el término "modulador alostérico positivo de mGluR4" o "modulador alostérico de mGluR4" se refiere también a una sal de adición de base o ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo.

[0056] En una realización, el término "compuesto" también abarca o incluye sales de adición de ácido o base del mismo farmacéuticamente aceptables, y/o formas estereoquímicamente isoméricas del mismo y/o formas N-óxido del mismo.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- 5 [0057] Los moduladores alostéricos de mGluR4 descritos aquí, y las sales, solvatos e hidratos de los mismos farmacéuticamente aceptables, pueden usarse en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas o diluyentes sólidos inertes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los moduladores alostéricos de mGluR4 estarán presentes en dichas composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos de la presente invención se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995).
- 10 [0058] La cantidad de moduladores alostéricos de mGluR4 administra al sujeto dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad o patología y de las características del sujeto, tales como salud general, edad, sexo, peso corporal y tolerancia a los fármacos. El experto en la materia será capaz de determinar las dosificaciones apropiadas dependiendo de éstos y otros factores. Las dosis eficaces para los medicamentos del SNC usados habitualmente son bien conocidas por el experto en la materia. La dosis diaria total generalmente varía de aproximadamente 0,05 a 15 2.000 mg.
- [0059] La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que proporcionan desde aproximadamente 0,01 a 1000 mg del principio activo por dosis unitaria. Las composiciones se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada. Por ejemplo, por vía oral en forma de cápsulas y similares, parenteralmente en forma de soluciones 20 para inyección, por vía tópica en la forma de pomadas o lociones, ocularmente en forma de gotas oculares, por vía rectal en forma de supositorios, por vía intranasal o por vía transcutánea en forma de sistema de liberación como parches.
- [0060] Para la administración oral, los moduladores alostéricos de mGluR4 de los mismos se pueden combinar con un portador o diluyente sólido o líquido adecuado para formar cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, jarabes, 25 soluciones, suspensiones y similares.
- [0061] Los comprimidos, píldoras, cápsulas, y similares contienen de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 99 por ciento en peso del principio activo y un aglutinante, tal como goma de tragacanto, acacias, almidón de maíz o 30 gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, un lubricante, tal como estearato de magnesio, y un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite graso.
- [0062] Pueden estar presentes otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para 35 modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del principio activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y un aromatizante, tal como aroma de cereza o de naranja.
- [0063] Para la administración parenteral, los moduladores alostéricos descritos de mGluR4 se pueden combinar con 40 medios acuosos u orgánicos estériles para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, se pueden utilizar soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete, propilenglicol acuoso y similares, así como soluciones acuosas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos solubles en agua. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones 45 normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.
- [0064] Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una 50 preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular o por inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, como emulsión en un aceite aceptable, o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, sales moderadamente solubles.
- [0065] Los moduladores alostéricos preferiblemente descritos de mGluR4 o formulaciones farmacéuticas que 55 contienen estos compuestos están en forma de dosificación unitaria para la administración a un mamífero. La forma de dosificación unitaria puede ser cualquier forma de dosificación unitaria conocida en la técnica incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, o un vial. La cantidad de principio activo en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y puede variarse de acuerdo con el tratamiento particular implicado. Se puede 60 entender que puede ser necesario hacer variaciones rutinarias de la dosificación dependiendo de la edad y condición del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración que puede ser mediante una variedad de rutas incluyendo oral, en aerosol, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal e intranasal.
- [0066] El tratamiento clásico de parkinsonismo habitualmente implica el uso de levodopa combinada con carbidopa 65 (SINEMET™) o benserazida (MADOPAR™). Los agonistas de la dopamina, tales como la bromocriptina

(PARLODEL™), la lisurida y pergolida (CELANCE™) actúan directamente sobre los receptores de dopamina y también se utilizan para el tratamiento del Parkinsonismo.

MÉTODOS DE SÍNTESIS

5 [0067] Los compuestos según la presente invención, en particular los compuestos según la fórmula (I), se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se representa en parte por medio de los esquemas de síntesis siguientes. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende que se emplean grupos protectores para los grupos sensibles o reactivos cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos de síntesis orgánica convencionales (Green T.W. y Wuts P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons). Estos grupos se eliminan en una fase conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que resultan fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección del procedimiento así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán concordar con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

15 [0068] Los compuestos según la presente invención se puede representar como una mezcla de enantiómeros, que se puede separar en los enantiómeros R o S individuales puros. Si, por ejemplo, se requiere un enantiómero particular, éste se puede preparar mediante síntesis asimétrica o mediante derivación con un agente auxiliar quiral, donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, esta separación se puede realizar convenientemente mediante cristalización fraccionada a partir de diferentes disolventes como las sales de un ácido ópticamente activo o mediante otros métodos conocidos en la literatura (por ejemplo, cromatografía en columna quiral).

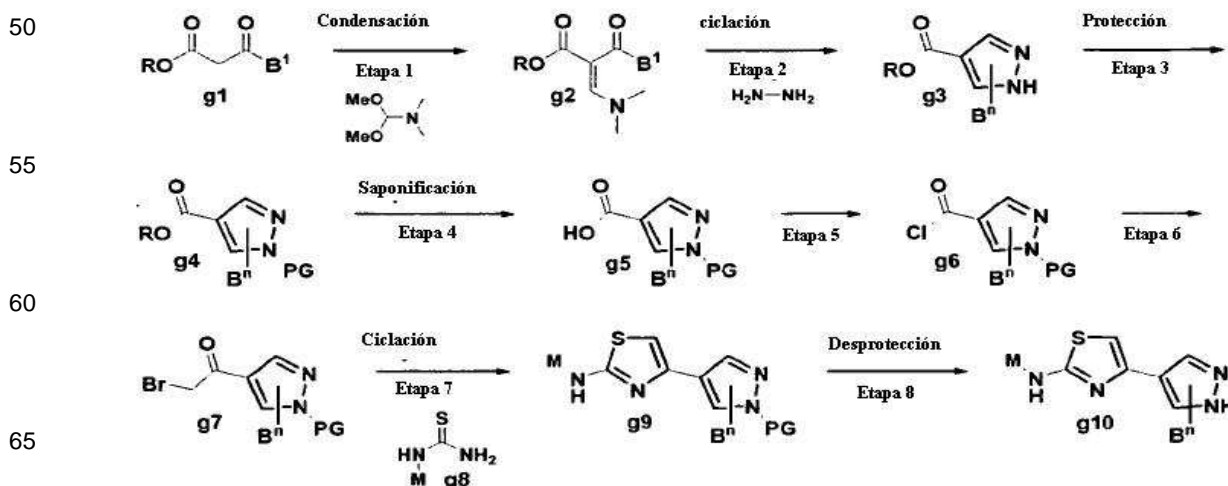
25 [0069] La separación del producto final, un intermedio o una sustancia de partida se puede realizar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica (Eliel E.L., Wilen S.H. y Mander L.N. (1984) Stereochemistry of Organic Compounds, Wiley-Interscience).

30 [0070] Muchos de los compuestos heterocíclicos de la invención se pueden preparar utilizando rutas sintéticas bien conocidas en la técnica (Katrizky A.R. y Rees C.W. (1984) Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press).

35 [0071] El producto de la reacción se puede aislar y purificar empleando técnicas convencionales, tales como extracción, cromatografía, cristalización y destilación.

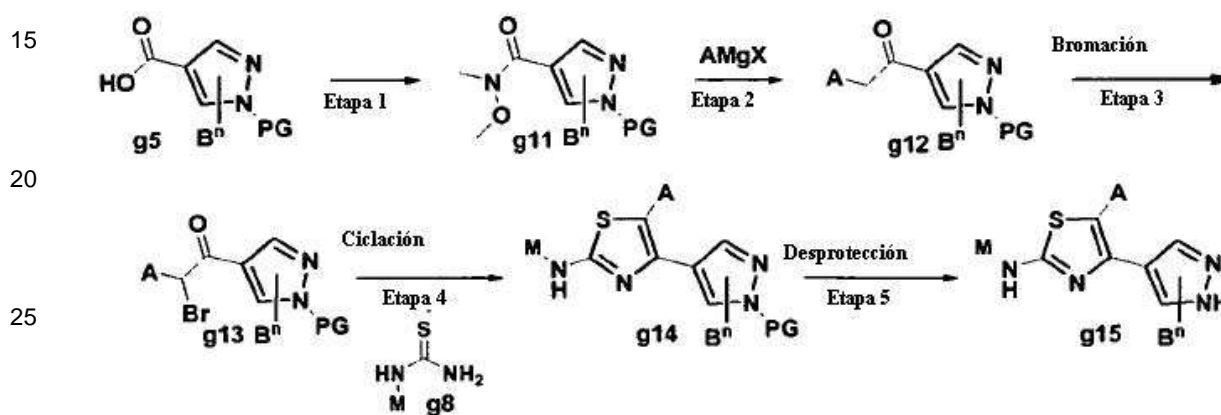
[0072] Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante la ruta general de síntesis descrita en los siguientes métodos.

40 [0073] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 1. Un procedimiento conocido para sintetizar pirazol es a partir del cetoéster **g1** que se condensa con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina, seguido de la ciclación en presencia de hidrazina. El pirazol **g3** se puede proteger mediante p-metoxibencilo utilizando condiciones estándar. A continuación, el compuesto **g4** se puede hidrolizar mediante procedimientos estándar, seguido de la reacción con cloruro de oxalilo para producir el compuesto **g6**. Posteriormente, el cloruro de ácido se puede transformar en bromocetona **g7** a través de la formación de diazocetona. A continuación, se puede realizar la reacción de ciclación ente la tiourea **g8** y bromocetona **g7** para producir aminotiazol **g9**. Finalmente, se puede desproteger **g9** con las condiciones clásicas conocidas por los expertos en la materia.



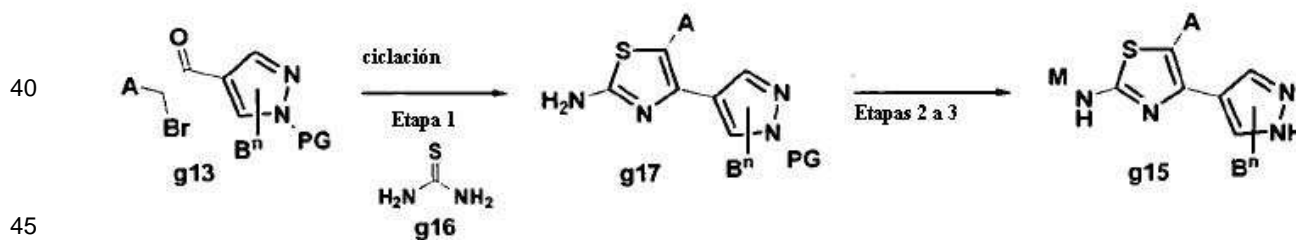
Esquema 1

5 [0074] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las
 10 secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 2. El compuesto **g5** se puede convertir en la amida Weinreb **g11** que
 experimenta la adición de un reactivo de Grignard para producir la cetona **g12**. Posteriormente, la cetona **g12** se
 puede transformar en la bromocetona **g13** en presencia de CuBr_2 . A continuación, se puede realizar la reacción de
 15 ciclación entre la bromocetona **g13** y la tiourea **g8** para producir el aminotiazol **g14**. Finalmente, se puede
 desproteger **g14** bajo condiciones clásicas.



Esquema 2

35 [0075] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las
 secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 3. Se puede realizar la ciclación entre la bromocetona **g13** y la
 tiourea **g16**. El aminotiazol resultante **g17** se puede acoplar a MX a través del acoplamiento de Buchwald, seguido
 finalmente de la desprotección bajo condiciones clásicas para producir **g15**.



Esquema 3

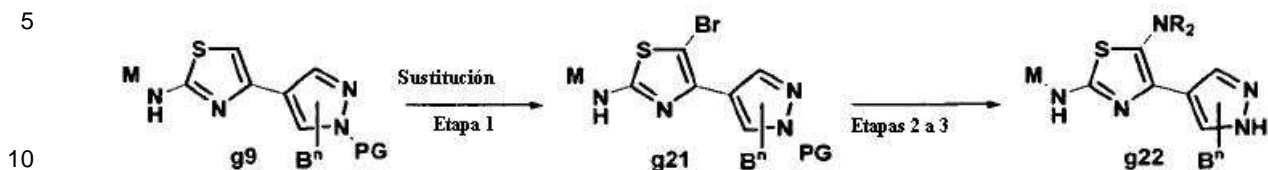
50 [0076] En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el
 Esquema 4. La bromopiridina **g18** se puede convertir en cianopiridina **g19** utilizando NaCN como reactivo cianante,
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y CuI como catalizadores en un disolvente, tal como acetonitrilo, y a continuación se puede desproteger
 55 **g19** bajo condiciones clásicas.



Esquema 4

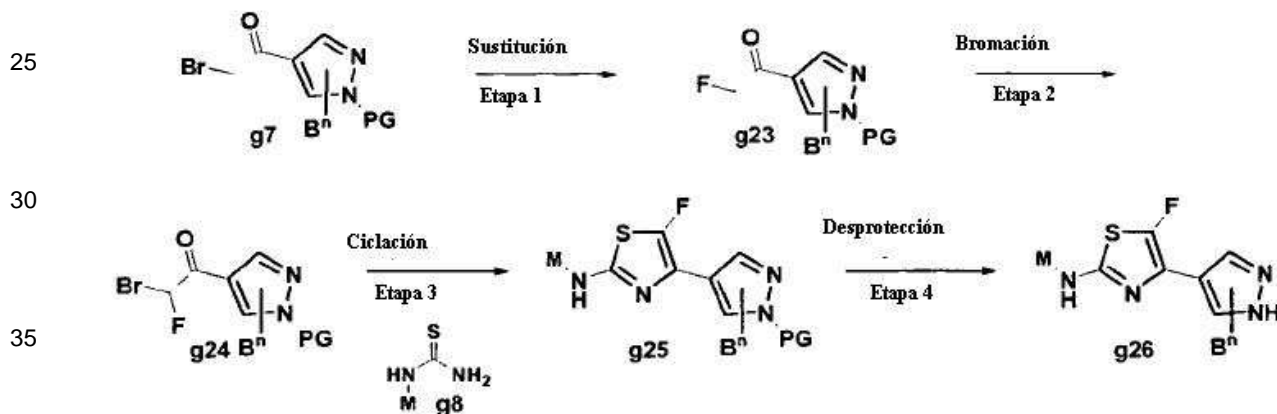
[0077] En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el
 Esquema 5. Se puede sustituir el anillo tiazol en el compuesto **g9** en presencia de N-bromosuccinimida por bromo

utilizando condiciones estándar. A continuación, el compuesto **g21** se puede sustituir por la amina primaria o secundaria en DMF bajo condiciones de microondas y finalmente se puede desproteger utilizando condiciones clásicas conocidas por los expertos en la materia para producir **g22**.



Esquema 5

15 **[0078]** En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 6. La bromocetona **g7** se puede convertir en fluorocetona **g23** utilizando KF como reactivo fluorante en presencia del éter corona (18-corona-6) en un disolvente, tal como acetonitrilo. A continuación, se puede transformar **g23** en bromocetona **g24** en presencia de CuBr₂. A continuación, se puede realizar la reacción de ciclación entre la bromocetona **g24** y la tiourea **g8** para producir el aminotiazol **g25**. Finalmente, se puede desproteger **g25** bajo condiciones clásicas conocidas por los expertos en la materia.



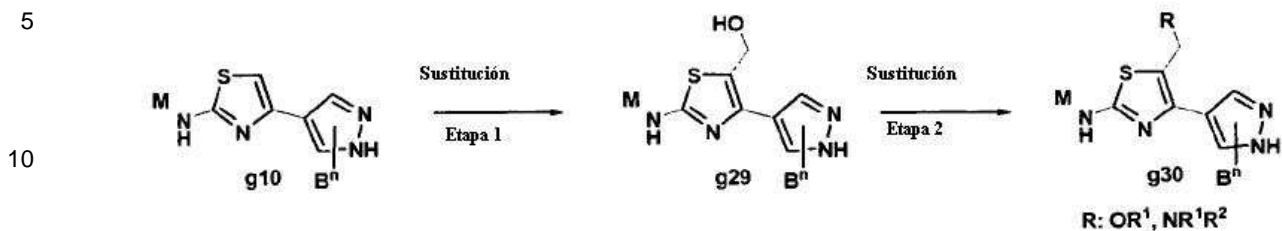
Esquema 6

45 **[0079]** En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 7. El anillo de tiazol en el compuesto **g9** se puede sustituir por flúor utilizando Selectfluor o por cloro utilizando NCS para producir **g27**. A continuación, se puede obtener el compuesto **g28** después de la desprotección de **g27** en presencia de TFA utilizando condiciones térmicas o de microondas.



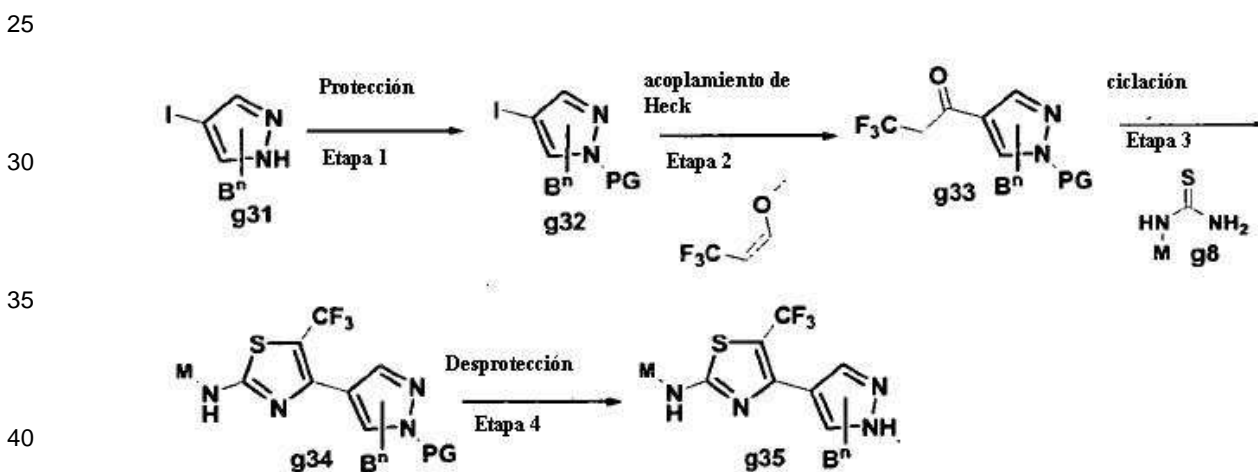
Esquema 7

65 **[0080]** En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 8. Se puede introducir alcohol metílico en el anillo de tiazol del compuesto **g10** utilizando formaldehído en presencia de una base, tal como Et₃N bajo condiciones de microondas, tal como se describe en WO2007/031440A2. El alcohol **g29** en presencia primero de PBr₃, se puede convertir a continuación en el compuesto **g30** mediante la adición de un alcohol o una amina.



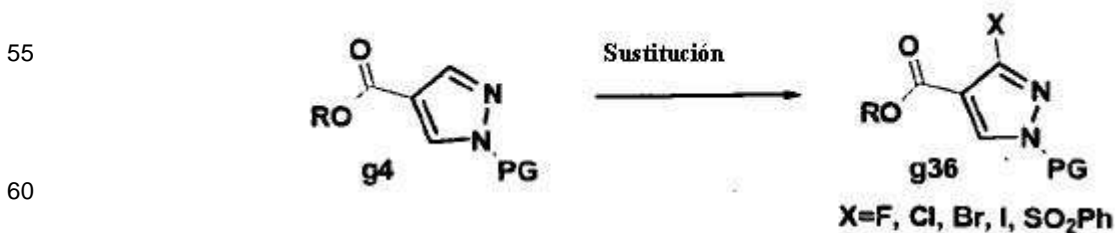
15

[0081] En otra realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 9. Después de la protección con p-metoxibencilo utilizando condiciones estándar, el pirazol **g32** experimental el acoplamiento con (Z)-3,3,3-trifluoro-1-metoxi-1-propeno en presencia de Pd(OAc)₂ y carbonato de plata. La posterior cetona **g33** en presencia de tiourea **g8** se puede ciclar en tiazol **g34**. A continuación, se puede obtener el compuesto **g35** después de la desprotección de **g34** en presencia de TFA utilizando condiciones térmicas o de microondas.



45

[0082] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 10. El pirazol funcionalizado **g36** se puede obtener de la desprotonación del pirazol **g4** utilizando LDA como base en THF a -78°C, seguido de la adición del correspondiente electrófilo (N-fluoro-N-(fenilsulfonyl)benzenosulfonamida, hexacloroetano, tetraclorodibromoetano o yodo). A continuación, se puede utilizar **g36** en los Esquemas descritos anteriormente a efectos de sintetizar compuestos de fórmula (I).

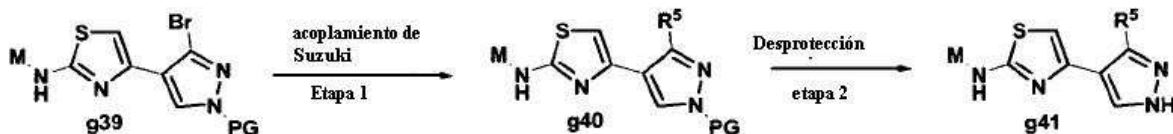


[0083] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 11. El yodopirazol **g37** puede experimentar el acoplamiento de Suzuki utilizando un derivado de éster borónico o ácido borónico, Pd(dppf)Cl₂ como catalizador y DIPEA como base en un disolvente, tal como una mezcla de dioxano y agua. El **g38** se puede utilizar posteriormente en los Esquemas descritos anteriormente a efectos de sintetizar compuestos de fórmula (I).



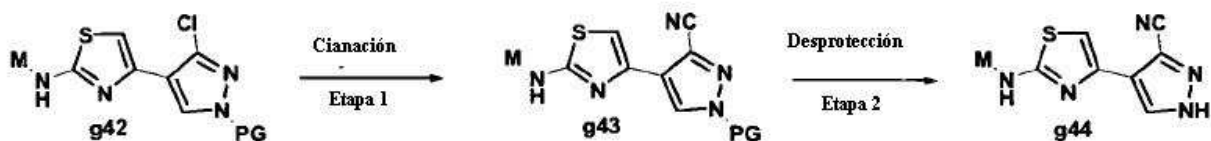
Esquema 11

[0084] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 12. El bromopirazol **g39** puede experimentar el acoplamiento de Suzuki utilizando un derivado de éster borónico o ácido borónico, Pd(PPh₃)₄ como catalizador y una solución saturada de NaHCO₃ como base en un disolvente, tal como dioxano. A continuación, se puede obtener el compuesto **g41** después de la desprotección de **g40** en presencia de TFA utilizando condiciones térmicas o de microondas.



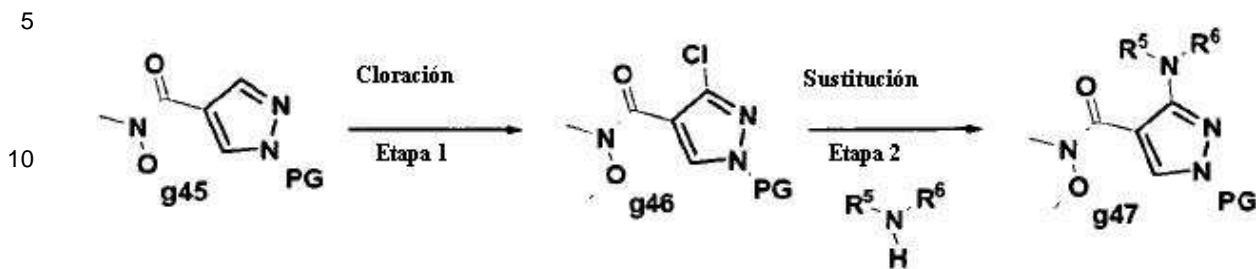
Esquema 12

[0085] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 13. El cloropirazol **g42** se puede convertir en cianopirazol **g43** utilizando KCN como reactivo cianante, Pd(PPh₃)₄ y CuI como catalizadores en un disolvente, tal como acetonitrilo y a continuación se puede desproteger el **g43** bajo condiciones clásicas.



Esquema 13

[0086] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 14. El pirazol funcionalizado **g46** se puede obtener a partir de la desprotonación del pirazol **g45** utilizando LDA como base en THF a -78°C, seguido de la adición de hexacloroetano. El posterior cloropirazol **g46** se puede sustituir por amina primaria o secundaria en aminopirazol **g47** que posteriormente se puede utilizar en los Esquemas descritos anteriormente a efectos de sintetizar compuestos de fórmula (I).

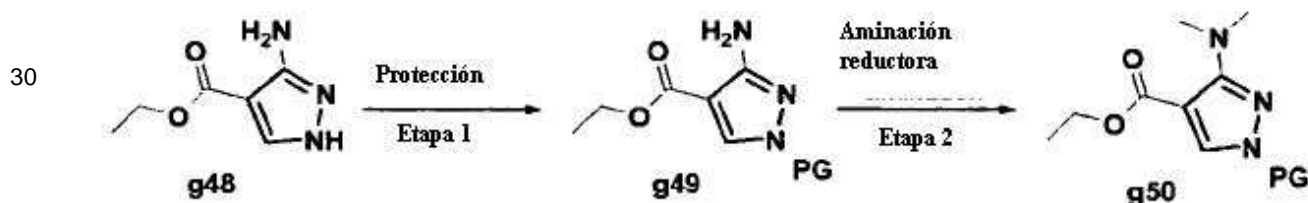


Esquema 14

20

[0087] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según las secuencias sintéticas ilustradas en el Esquema 15. El pirazol g48 se puede proteger mediante p-metoxibencilo utilizando condiciones estándar. La amina primaria g49 se puede convertir en amina terciaria g50 utilizando la condición de reacción de aminación reductora, tal como las condiciones de Eschweiler Clarke. A continuación, g50 se puede utilizar en los Esquemas descritos anteriormente a efectos de sintetizar compuestos de fórmula (I).

25

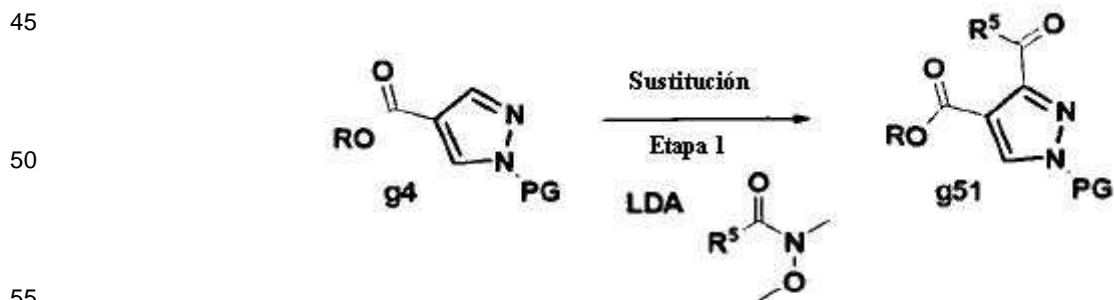


Esquema 15

40

[0088] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 16. El pirazol funcionalizado g51 se puede obtener a partir de la desprotonación del pirazol g4 utilizando LDA como base en THF a -78°C, seguido de la adición de amina Weinreb. El g51 se puede utilizar posteriormente en los Esquemas descritos anteriormente a efectos de sintetizar compuestos de fórmula (I).

45

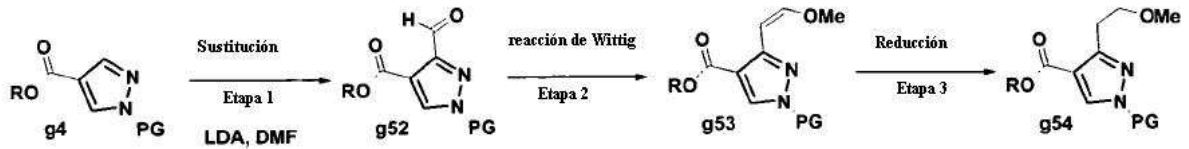


Esquema 16

60

[0089] En otra realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 17. Se puede introducir aldehído en el anillo de pirazol del compuesto g4 utilizando DMF en presencia de LDA. El aldehído g52 puede experimentar la reacción de Wittig utilizando cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio y una base, tal como K₂OtBu. A continuación, el enol éter g53 se puede reducir en g54 utilizando H-Cube®. El g54 se puede utilizar a continuación en los Esquemas descritos anteriormente a efectos de sintetizar compuestos de fórmula (I).

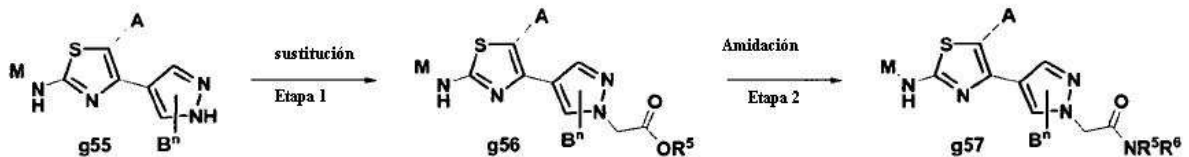
65



Esquema 17

15

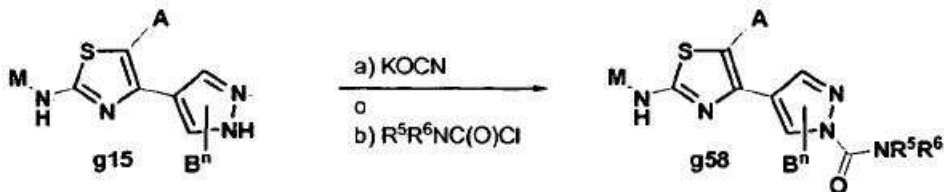
[0090] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 18. El **g55** se puede sustituir por bromoéster en presencia de una base, tal como K_2CO_3 y en un disolvente, tal como DMSO. El éster **g56** se puede convertir en la amida **g57** utilizando condiciones clásicas conocidas por los expertos en la materia.



Esquema 18

35

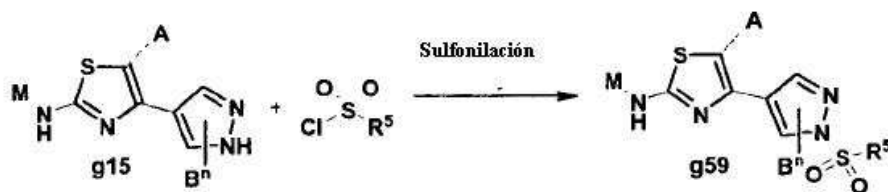
[0091] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 19. El **g15** se puede convertir en urea **g58** mediante el tratamiento con cianato de potasio tal como se describe en Yang et al., (2004) J. Med. Chem., 47 (6):1547-1552 o mediante el tratamiento con el correspondiente cloruro carbámico utilizando condiciones clásicas conocidas por los expertos en la materia.



Esquema 19

50

[0092] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 20. El **g15** se puede sulfonilar mediante cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como Et_3N para producir el pirazol **g59**.



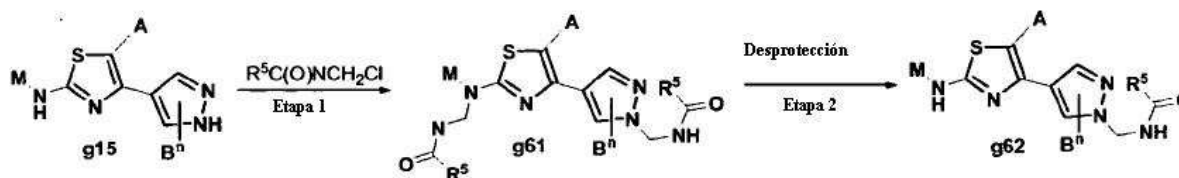
Esquema 20

[0093] En una realización de la presente invención los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 21. El **g15** se puede acilar mediante cloruro de acilo en presencia de una base, tal como Et₃N para producir el pirazol **g60**.



Esquema 21

[0094] En una realización de la presente invención, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el Esquema 22. El **g15** se puede alquilar utilizando condiciones clásicas conocidas por los expertos en la materia para producir el compuesto difuncionalizado **g61**. La amina terciaria **g61** se puede separar selectivamente en la amina secundaria **g62** utilizando una solución 1N de HCl.



Esquema 22

PARTE EXPERIMENTAL

[0095] A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se utilizaron sin purificación adicional.

[0096] Específicamente, se pueden utilizar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de la memoria.

AcOEt (acetato de etilo)	mmol (Milimoles)
AcOH (ácido acético)	Pf. (punto de fusión)
CuBr ₂ (bromuro de cobre (II))	NH ₃ (Amoniaco)
CuI (yoduro de cobre (I))	NH ₄ Cl (Cloruro de amonio)
DCM (Diclorometano)	NMP (N-Metilpirrolidona)
DMF (Dimetilformamida)	NaCl (cloruro de sodio)
EtOH (Etanol)	NaCN (cianuro de sodio)
Et ₂ O (Dietiléter)	NaHCO ₃ (hidrogenocarbonato de sodio)
Et ₃ N (Trietilamina)	NaOH (hidróxido de sodio)
HBr (ácido bromhídrico)	Na ₂ CO ₃ (carbonato de sodio)
HCl (ácido clorhídrico)	Na ₂ SO ₄ (sulfato de sodio)
KCN (cianuro de potasio)	PBr ₃ (tribromuro de fósforo)
KF (fluoruro de potasio)	PPh ₃ (Trifenilfosfina)
K ₂ CO ₃ (carbonato de potasio)	Pd(dppf)Cl ₂ (cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II))
LCMS (Espectro de masas con cromatografía líquida)	Pd(OAc) ₂ (acetato de paladio (II))
LDA (Litio diisopropilamida)	Pd(PPh ₃) ₄ (Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0))
LiOH (hidróxido de litio)	RT (tiempo de retención)
M (Molar)	Selectfluor (bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano)
MeOH (Metanol)	TFA (ácido trifluoroacético)
mg (Miligramos)	THF (Tetrahidrofurano)
MgSO ₄ (sulfato de magnesio)	UPLC-MS (Espectro de masas con cromatografía)

	líquida de rendimiento ultra)
μL (Microlitros)	Xantphos (4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)
mL (Millilitros)	

[0097] Todas las referencias a una solución acuosa saturada de cloruro de sodio se refieren a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones no se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario.

[0098] La mayoría de reacciones se monitorizaron mediante cromatografía de capa fina en placas de gel de sílice Merck de 0,25 mm (60F-254), visualizadas con luz UV. La cromatografía en columna flash se realizó sobre cartuchos de gel de sílice preempaquetados (15-40 μM, Merck).

[0099] La determinación de punto de fusión se realizó en un aparato Buchi B-540.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: 4-(3-isobutil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1.7)

2-((dimetilamino)metilen)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo

[0100] Según el Esquema 1 Etapa 1: se puso en un microondas durante 30 minutos a 120°C una solución de 5-metil-3-oxohexanoato de etilo (11,6 mmol, 2,00 g) y de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (11,6 mmol, 1,54 mL) en DMF (10 mL). Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron 2,64 g (11,6 mmol) de 2-((dimetilamino)metilen)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo como un aceite naranja y se utilizó sin purificación adicional.

3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0101] Según el Esquema 1 Etapa 2: Se agitó una solución de 2-((dimetilamino)metilen)-5-metil-3-oxohexanoato de etilo (11,6 mmol, 2,64 g) e hidrazina (11,6 mmol, 1,47 mL) en EtOH (10 mL) durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la evaporación del disolvente, el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (80:20) como eluyente para producir 3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,66 mmol, 1,70 g, 75%) como un aceite amarillo. UPLC-MS: RT = 0,82 min; MS m/z ES+= 197.

1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0102] Según el Esquema 1 Etapa 3: Se añadió 1-(Clorometil)-4-metoxibenceno (9,53 mmol, 1,29 mL) a una suspensión de 3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (8,66 mmol, 1,70 g) y K₂CO₃ (26,0 mmol, 3,59 g) en acetona (30 mL) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (90:10) como eluyente para producir una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y de 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,16 mmol, 1,00 g, 37%) como aceite amarillo. UPLC-MS: RT = 1,16 min; MS m/z ES+= 317.

Ácido 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico y ácido 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico

[0103] Según el Esquema 1 Etapa 4: Se añadió LiOH (9,48 mmol, 405 mg) a una solución de una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y de 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,16 mmol, 1,00 g) en agua/MeOH (1:1, 10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, se añadió HCl 2 M y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir una mezcla de ácido 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico y de ácido 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico (3,16 mmol, 0,91 g, 100%) como un sólido blanco. El producto crudo se utilizó sin purificación.

Cloruro de 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carbonilo y cloruro de 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carbonilo

[0104] Según el Esquema 1 Etapa 5: se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente una solución de una mezcla de ácido 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico y de ácido 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico (3,16 mmol, 911 mg), cloruro de tionilo (9,48 mmol, 0,69 mL) y gotas de DMF en DCM (15 mL). Se añadió cloruro de tionilo (13,7 mmol, 1,00 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora. Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se trató con tolueno y se coevaporó hasta sequedad para producir una mezcla de cloruro de 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carbonilo y de cloruro de 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carbonilo (3,16 mmol, 969 mg). El producto crudo se utilizó sin purificación.

5 *1-(1-(4-Metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona* y *1-(1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona*

10 **[0105]** Según el Esquema 1 Etapa 6: una solución de diazometano en TMS (6,95 mmol, 3,47 mL) se añadió una solución de una mezcla de cloruro de 1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-carbonilo y de cloruro de 1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-carbonilo (3,16 mmol, 969 mg) en acetonitrilo (6 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió HBr (11,0 mmol, 1,24 mL, 48%) a 0°C a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del disolvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (90:10) como eluyente para producir después de la evaporación una mezcla de 1-(1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona y de 1-(1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona (0,55 mmol, 200 mg, 17%) como un sólido amarillo.

15 UPLC-MS: RT = 1,11 min; MS *m/z* ES+= 366.

20 *N-(4-(1-(4-Metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina* y *N-(4-(1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina*

25 **[0106]** Según el Esquema 1 Etapa 7: se agitó a reflujo durante dos horas una solución de una mezcla de 1-(1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona y de 1-(1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona (0,55 mmol, 200 mg) y de 1-(piridin-2-il)tiourea (0,55 mmol, 84 mg) en EtOH (15 mL). Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (70:30) como eluyente para producir una mezcla de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina y de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,11 mmol, 48 mg, 21%) como un aceite amarillo. UPLC-MS: RT = 1,13 min; MS *m/z* ES+= 420.

30 *4-(3-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina*

35 **[0107]** Según el Esquema 1 Etapa 8: se puso en el microondas durante 5 minutos a 140°C una solución de una mezcla de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-3-isobutil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina y de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-5-isobutil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,11 mmol, 48 mg) en TFA (1,5 mL). El residuo crudo se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aceite naranja resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 90:10) como eluyente para producir después de la evaporación 4-(3-isobutil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (40 mmol, 12 mg, 35%) como un sólido amarillo.

40 UPLC-MS: RT = 0,82 min; MS *m/z* ES+= 300.

EJEMPLO 2: N-(6-yodopiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-14)

N-Metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida

45 **[0108]** Según el Esquema 2 Etapa 1: se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente una solución de ácido 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (34,4 mmol, 8,00 g), cloruro de oxalilo (68,9 mmol, 5,92 mL) y una gota de DMF en DCM (80 mL). Después de la evaporación, el producto crudo se disolvió en DCM (30 mL) y se añadió a 0°C a una solución de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (103 mmol, 6,31 g) en DCM (100 mL), seguido por Et₃N (138 mmol, 19,2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con una solución saturada de Na₂CO₃ (300 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (33,8 mmol, 9,30 g, 98%) como un sólido beige.

50 LC-MS: RT = 1,78 min; MS *m/z* ES+= 276.

55 *1-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona*

60 **[0109]** Según el Esquema 2 Etapa 2: Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (3N, 37,2 mmol, 12,4 mL) a temperatura ambiente a una solución de N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (33,8 mmol, 9,30 g) en THF (80 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió bromuro de etilmagnesio (3N, 37,2 mmol, 12,4 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Finalmente, se añadió más bromuro de etilmagnesio (3N, 74,4 mmol, 24,8 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 50°C. La reacción se detuvo con HCl (1 N, 300 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (32,7 mmol, 8,00 g, 97%) como un aceite amarillo.

65 LC-MS: RT = 2,04 min; MS *m/z* ES+= 245.

2-Bromo-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona

[0110] Según el Esquema 2 Etapa 3: se agitó a reflujo durante 2 horas una solución de 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (32,7 mmol, 8,00 g) y CuBr₂ (55,7 mmol, 12,4 g) en AcOEt (130 mL). Después de la adición de sílice y evaporación, el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (99:1) como eluente para producir después de la evaporación 2-bromo-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (23,8 mmol, 7,70 g, 73%) como un aceite incoloro. LC-MS: RT = 2,39 min; MS *m/z* ES+= 324.

10 *Bromhidrato de N-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-il)-6-yodopiridin-2-amina*

[0111] Según el Esquema 2 Etapa 4: se agitó a 60°C durante dos días una solución de 2-bromo-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (0,36 mmol, 116 mg) y de 1-(6-yodopiridin-2-il)tiourea (0,36 mmol, 100 mg) en acetona (1,8 mL). El precipitado formado se filtró y se lavó con Et₂O para producir bromhidrato de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-il)-6-yodopiridin-2-amina (0,23 mmol, 136 mg, 65%) como un sólido blanco. UPLC-MS: RT = 1,26 min; MS *m/z* ES+= 504.

20 *N-(6-Yodopiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina*

[0112] Según el Esquema 2 Etapa 5: se puso en el microondas durante 5 minutos a 140°C una solución de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-il)-6-yodopiridin-2-amina (0,27 mmol, 136 mg) en TFA (1,4 mL). La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃ y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 90:10) como eluente para producir N-(6-yodopiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (91 mmol, 34 mg, 34%) como un sólido blanco. Pf.: > 260°C; UPLC-MS: RT = 1,02 min; MS *m/z* ES+= 384.

30 **EJEMPLO 3: N-(4-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-19)***4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-amina*

[0113] Según el Esquema 3 Etapa 1: se agitó a 60°C durante 3 horas una solución de 2-bromo-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (13,9 mmol, 4,50 g, descrito en el ejemplo 2) y de tiourea (13,9 mmol, 1,06 g) en acetona (30 mL). Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/AcOEt (80:20) como eluente para producir después de la evaporación 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-amina (13,3 mmol, 4,00 g, 96%) como un sólido amarillo. UPLC-MS: RT = 0,56 min; MS *m/z* ES+= 301.

N-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-il)-4-fluoropiridin-2-amina

[0114] Según el Esquema 3 Etapa 2: se puso en el microondas a 135°C durante 2 horas bajo nitrógeno una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-amina (0,47 mmol, 140 mg), 2-cloro-4-fluoropiridina (0,47 mmol, 61 mg), Xantphos (70 mmol, 40,5 mg), Pd(OAc)₂ (46 mmol, 10,5 mg) y carbonato de cesio (0,93 mmol, 304 mg) en dioxano (6,5 mL). Después de la evaporación del disolvente, el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (80:20) como eluente para producir N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-il)-4-fluoropiridin-2-amina (0,33 mmol, 132 mg, 71%). UPLC-MS: RT = 1,15 min; MS *m/z* ES+= 396.

N-(4-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina

[0115] Según el Esquema 3 Etapa 3: se puso en el microondas a 150°C durante 2 minutos una solución de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-il)-4-fluoropiridin-2-amina (0,33 mmol, 132 mg) en TFA (1,5 mL). Se formó un precipitado después de la adición de una solución saturada de Na₂CO₃ y agua. Después de la filtración, el sólido se lavó con agua y se recristalizó en Et₂O para producir N-(4-fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (0,17 mmol, 47 mg, 51%) como un sólido beige. Pf.: 283°C; UPLC-MS: RT = 0,87 min; MS *m/z* ES+= 276.

EJEMPLO 4: 6-(5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)picolinonitrilo (Compuesto final 1-1)*6-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-1-ilamino)picolinonitrilo*

65

[0116] Según el Esquema 4 Etapa 1: se puso en el microondas a 180°C durante 6 horas bajo nitrógeno una solución de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-il)-6-bromopiridin-2-amina (0,94 mmol, 430 mg), NaCN (3,54 mmol, 174 mg), Pd(PPh₃)₄ (0,42 mmol, 487 mg) y CuI (0,18 mmol, 34 mg) en acetonitrilo (22 mL). Después de la evaporación del disolvente, el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (80:20) como eluente para producir 6-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-ilamino)picolinonitrilo (0,69 mmol, 277 mg, 73%).
LC-MS: RT = 2,59 min; MS *m/z* ES+= 403.

6-(5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)picolinonitrilo

[0117] Según el Esquema 4 Etapa 2: se puso en el microondas a 100°C durante 7 minutos una solución de 6-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-metiltiazol-2-ilamino)picolinonitrilo (0,69 mmol, 277 mg) en TFA (4 mL). Después de la evaporación del disolvente, el residuo resultante se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃. El compuesto precipitado y después de la filtración, el sólido se lavó con agua y se secó. El sólido se trituró finalmente en Et₂O, DCM y MeOH para producir 6-(5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)picolinonitrilo (90 mmol, 25 mg, 12%) como un sólido beige.
Pf.: 331°C; LC-MS: RT = 1,90 min; MS *m/z* ES+= 283.

EJEMPLO 5: 5-(Piperidin-1-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-4)

N-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-bromotiazol-2-il)piridin-2-amina

[0118] Según el Esquema 5 Etapa 1: se agitó durante 1,5 hora a 50°C una solución de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (4,20 mmol, 1,53 g) y N-bromosuccinimida (4,40 mmol, 782 mg) en DMF (76 mL). La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de Na₂CO₃ y agua. El precipitado formado se recuperó y se lavó con DCM. La fase acuosa se extrajo con DCM y se lavó la fase orgánica. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir con la adición del precipitado N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-bromotiazol-2-il)piridin-2-amina (4,02 mmol, 1,78 g, 96%) como un sólido beige.
LC-MS: RT = 2,97 min; MS *m/z* ES+= 443.

N-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol-1-il)piridin-2-amina

[0119] Según el Esquema 5 Etapa 2: se puso en el microondas durante 30 minutos a 150°C una solución de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-bromotiazol-2-il)piridin-2-amina (2,16 mmol, 1,00 g), piperidina (8,64 mmol, 0,89 mL) y Et₃N (12,9 mmol, 1,81 mL) en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,58 mmol, 263 mg, 26%) como un sólido beige.
UPLC-MS: RT = 1,09 min; MS *m/z* ES+= 447.

5-(Piperidin-1-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

[0120] Según el Esquema 5 Etapa 3: se puso en el microondas durante 8 minutos a 140°C una solución de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-(piperidin-1-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,58 mmol, 260 mg) en TFA (4 mL). Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se neutralizó con una solución de NaOH (1 M). La fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 5-(piperidin-1-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,60 mmol, 195 mg, 99%) como un sólido amarillo pálido. Pf.: 238°C; UPLC-MS: RT = 0,81 min; MS *m/z* ES+= 327.

EJEMPLO 6: 5-Fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-2-fluoroetanona (Compuesto final 1-11)

1-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoroetanona

[0121] Según el Esquema 6 Etapa 1: se agitó a reflujo durante 3 horas una solución de 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-bromoetanona (8,39 mmol, 3,00 g), KF (33,6 mmol, 1,97 g) y 18-corona-6 (4,20 mmol, 1,12 g) en acetonitrilo (25 mL). Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 95:5) como eluente para producir 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoroetanona (3,62 mmol, 900 mg, 78%) como un sólido blanco.
UPLC-MS: RT = 0,75 min; MS *m/z* ES+= 249.

1-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-bromo-2-fluoroetanona

[0122] Según el Esquema 6 Etapa 2: se agitó a 90°C durante 6 horas una solución de 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-fluoroetanona (2,20 mmol, 700 mg) y CuBr₂ (3,98 mmol, 890 mg) en AcOEt (20 mL). Después de la evaporación del disolvente, el producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice

utilizando DCM como eluente para producir 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-bromo-2-fluoroetanona (23,8 mmol, 7,70 g, 73%) como un aceite verde pálido.
UPLC-MS: RT = 0,92 min; MS *m/z* ES+= 328.

5 *N*-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluorotiazol-2-il)-6-metilpiridin-2-amina

[0123] Según el Esquema 6 Etapa 3: se agitó a 50°C durante 5 horas una solución de 1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-2-bromo-2-fluoroetanona (0,26 mmol, 110 mg) y de 1-(6-metilpiridin-2-il)tiourea (0,26 mmol, 44 mg) en acetona (3 mL). Se formó un precipitado, se filtró y se lavó con Et₂O para producir *N*-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluorotiazol-2-il)-6-metilpiridin-2-amina (0,24 mmol, 95 mg, 92%) como un sólido beige.
UPLC-MS: RT = 1,23 min; MS *m/z* ES+= 396.

5-Fluoro-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina

15 [0124] Según el Esquema 6 Etapa 4: se puso en el microondas durante 8 minutos a 140°C una solución de *N*-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluorotiazol-2-il)-6-metilpiridin-2-amina (0,24 mmol, 95 mg) en TFA (3 mL). Después de la evaporación del disolvente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución de NaOH (1 M). La fase acuosa se extrajo con DCM y con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo resultante se lavó con Et₂O para producir 5-fluoro-*N*-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (0,12 mmol, 33 mg, 50%) como un sólido beige. Pf.: 204°C;
UPLC-MS: RT = 0,94 min; MS *m/z* ES+= 276.

EJEMPLO 7: 5-Fluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-28)

25 *N*-(4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluorotiazol-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina

[0125] Según el Esquema 7 Etapa 1: Se añadió por partes Selectfluor (3,28 mmol, 1,16 g) a una solución de *N*-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina (2,18 mmol, 833 mg) y de 2,6-dimetilpiridina (2,18 mmol, 0,25 mL) en DMF (25 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se detuvo con agua (70 mL). Se formó un precipitado, se filtró y se secó para producir *N*-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluorotiazol-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina (1,85 mmol, 739 mg, 85%).
UPLC-MS: RT = 1,16 min; MS *m/z* ES+= 400.

5-Fluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina

35 [0126] Según el Esquema 7 Etapa 2: se puso en un microondas durante 8 minutos a 120°C una solución de *N*-(4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-5-fluorotiazol-2-il)-5-fluoropiridin-2-amina (1,85 mmol, 739 mg) en TFA (2 mL). La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃ (100 mL). La fase acuosa se filtró para producir un sólido marrón. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM como eluente para producir 5-fluoro-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (0,21 mmol, 60 mg, 95%) como un sólido amarillo. Pf.: 239°C;
UPLC-MS: RT = 0,89 min; MS *m/z* ES+= 280.

EJEMPLO 8: 5-(Metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-18)

45 (2-(Piridin-2-ilamino)-4-(1-tosil-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)metanol

[0127] Según el Esquema 8 Etapa 1: se puso en el microondas durante 10 minutos a 100°C una solución de *N*-(4-(1-tosil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,65 mmol, 260 mg), formaldehído (0,5 mL, 30% en agua) y Et₃N (0,2 mL) en THF (0,5 mL). La mezcla de reacción se detuvo con agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución de NaOH (1 M), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (90:10 a 30:70) como eluente para producir después de la evaporación (2-(piridin-2-ilamino)-4-(1-tosil-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)metanol (0,37 mmol, 160 mg, 57%) como un sólido beige.
UPLC-MS: RT = 0,88 min; MS *m/z* ES+= 428.

5-(Metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)tiazol-2-amina

60 [0128] Según el Esquema 8 Etapa 2: Se añadió PBr₃ (53 mmol, 14 mg) a una solución de (2-(piridin-2-ilamino)-4-(1-tosil-1H-pirazol-4-il)tiazol-5-il)metanol (105 mmol, 45 mg) en DCM (1,5 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió MeOH (7 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, se añadió una solución de NaOH (1 M, 0,84 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando

65

DCM/MeOH (100:0 a 96:4) como eluente para producir después de la evaporación 5-(metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (70 mmol, 20 mg, 66%) como un sólido blanco.
UPLC-MS: RT = 0,75 min; MS *m/z* ES+= 288.

5 **EJEMPLO 9: 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-45)**

[0129] 5-Cloro-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina. Según el Esquema 7, Etapa 1: A una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,85 mmol, 0,31 g) en DMF (1 mL) se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,64 mmol, 85 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir 5-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,33 mmol, 130 mg, 38%) como un sólido naranja.

UPLC-MS: RT = 1,09 min; MS *m/z* ES+= 399.

5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina

[0130] Según el Esquema 7, Etapa 2: Se agitó durante 8 minutos a 120°C bajo activación por microondas una mezcla de 5-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,33 mmol, 130 mg) en TFA (1 mL). La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (96:4) como eluente para producir 5-cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,26 mmol, 74 mg, 81%) como un sólido beige.

UPLC-MS: RT = 0,78 min; MS *m/z* ES+= 279.

EJEMPLO 10: N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-58)

4-Yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol

[0131] Según el Esquema 9 Etapa 1: Se calentó a 60°C durante la noche una suspensión de 4-yodo-1H-pirazol (26,3 mmol, 5,11 g), 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (29,0 mmol, 3,95 mL) y K₂CO₃ (39,5 mmol, 5,46 g) en acetonitrilo (150 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM como eluente para producir 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol (23,2 mmol, 7,3 g, 88%) como un sólido amarillo.

UPLC-MS: RT = 1,02 min; MS *m/z* ES+= 315.

3,3,3-Trifluoro-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona

[0132] Según el Esquema 9 Etapa 2: se agitó a 80°C durante 2 días una solución de 4-yodo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol (6,05 mmol, 1,90 g), (Z)-3,3,3-trifluoro-1-metoxiprop-1-eno (18,1 mmol, 2,29 g), carbonato de plata (6,05 mmol, 1,67 g), Pd(OAc)₂ (0,18 mmol, 41 mg) y PPH₃ (0,36 mmol, 95 mg) en DMF (30 mL). Después de la adición de HCl (1 N, 100 mL), La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo con agua (100 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido marrón. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (70:30) como eluente para producir después de la evaporación 3,3,3-trifluoro-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (3,25 mmol, 970 mg, 54%) como un sólido beige.

UPLC-MS: RT = 0,93 min; MS *m/z* ES+= 299.

4-(1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina

[0133] Según el Esquema 9 Etapa 3: A una solución de 1-(4-metilpirimidin-2-il)tiourea (0,79 mmol, 133 mg) en piridina (1 mL) se añadió yodo (0,79 mmol, 200 mg). La solución se agitó a 80°C durante 15 minutos y a continuación se añadió 3,3,3-trifluoro-1-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)propan-1-ona (0,79 mmol, 235 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. El disolvente se extrajo a presión reducida. La mezcla cruda se separó entre AcOEt y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (99:1) para producir 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina (0,40 mmol, 180 mg, 51%).

UPLC-MS: RT = 1,18 min; MS *m/z* ES+= 447.

N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina

[0134] Según el Esquema 9 Etapa 4: se agitó durante 8 minutos a 80°C bajo activación por microondas una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina (0,40 mmol, 180 mg) y ácido trifluorometanosulfónico (4,84 mmol, 430 mL) en TFA (1 mL). La solución de reacción se neutralizó con una

solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para producir un sólido marrón. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 95:5) para producir N-(4-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina (22 mmol, 7 mg, 5.5%) como un sólido blanco.

5 UPLC-MS: RT = 0,92 min; MS *m/z* ES+= 328.

EJEMPLO 11: 4-(5-Cloro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-17)

1-(4-metoxibencil)-3-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

10 [0135] Según el Esquema 10, procedimiento general: Se añadió butil litio 2,5 M (0,92 mmol, 0,37 mL) a una solución de diisopropilamina (0,92 mmol, 0,13 mL) en THF (2 mL) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos y a continuación a temperatura ambiente. La solución de LDA resultante se añadió a -78°C a una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato (0,7 mmol, 200 mg) en THF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a -78°C. A continuación, se añadió una solución de hexacloroetano (1,15 mmol, 273 mg) en THF (2 mL) a la mezcla de reacción a -78°C y la solución se agitó durante 5 minutos a -78°C y durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un aceite marrón. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM como eluyente para producir después de la evaporación 1-(4-metoxibencil)-3-cloro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,36 mmol, 105 mg, 46%) como un sólido beige.

UPLC-MS: RT = 1,09 min; MS *m/z* ES+= 294.

Se obtuvo 4-(5-cloro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido blanco siguiendo la misma parte experimental que la descrita para el ejemplo 1. P_f: 299-304°C;

25 UPLC-MS: RT = 0,84 min; MS *m/z* ES+= 278.

EJEMPLO 12: 4-(3-Fluoro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y 4-(3-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (Compuestos finales 1-35 y 1-39)

30 *3-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 1-(4-metoxibencil)-3-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo*

[0136] Según el Esquema 10: La reacción se realizó siguiendo el procedimiento general descrito para el ejemplo 9 utilizando 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,84 mmol, 1,00 g) como material de partida y N-fluoro-N-(fenilsulfonil)benzenosulfonamida (3,84 mmol, 1,21 g) como electrófilo. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (90:10) como eluyente para producir después de la evaporación una mezcla de 3-fluoro-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 1-(4-metoxibencil)-3-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (330 mg, 50/50).

40 [0137] Se obtuvo 4-(3-Fluoro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido blanco siguiendo la misma parte experimental tal como se describe para el ejemplo 1
UPLC-MS: RT = 0,76 min; MS *m/z* ES+= 262.

45 [0138] Se obtuvo 4-(3-(fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido blanco siguiendo la misma parte experimental que la descrita para el ejemplo 1.
UPLC-MS: RT = 0,76 min; MS *m/z* ES+= 384.

EJEMPLO 13: 4-(5-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-73)

50 *3-(4-Fluorofenil)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida*

[0139] Según el Esquema 11 Etapa 1: se calentó a 180°C durante 50 minutos bajo calor por microondas y una atmósfera de nitrógeno una solución de 3-yodo-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (2,49 mmol, 1,00 g), ácido 4-fluorofenilborónico (2,99 mmol, 419 mg), Pd(dppf)Cl₂ (0,25 mmol, 204 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (4,99 mmol, 850 mL) en una mezcla de dioxano/agua (5 mL, 1:1). Se añadió AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (100:0 a 50:50) para producir 3-(4-fluorofenil)-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (2,26 mol, 833 mg, 90%).

60 LC-MS: RT = 0,94 min; MS *m/z* ES+= 371.

[0140] Se obtuvo 4-(5-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido blanco siguiendo la misma parte experimental que la descrita para el ejemplo 3.

UPLC-MS: RT = 0,92 min; MS *m/z* ES+= 353.

65 **EJEMPLO 14: N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-79)**

4-(1-(4-Metoxibencil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina

5 **[0141]** Según el Esquema 12 Etapa 1: se agitó a 120°C durante 2 horas bajo calor por microondas una solución de 4-(3-bromo-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,33 mmol, 150 mg), ácido fenilborónico (0,39 mmol, 48 mg), Pd(PPh₃)₄ (49 mmol, 57 mg) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (0,5 mL) en dioxano (0,5 mL). La mezcla cruda se filtró a través una almohadilla de celite y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/AcOEt (100:0 a 70:30) para producir 4-(1-(4-metoxibencil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,17 mmol, 77 mg, 52%).
10 LC-MS: RT = 1,19 min; MS *m/z* ES+= 455.

N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina

15 **[0142]** Según el Esquema 12 Etapa 2: se agitó a 150°C durante 5 minutos bajo calor por microondas una solución de 4-(1-(4-metoxibencil)-3-fenil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina (0,17 mmol, 77 mg) en TFA (1 mL). Se añadió agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/AcOEt (100:10 a 50:50) para producir N-(4-metilpirimidin-2-il)-4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (90 mmol, 30 mg, 50%) como un sólido amarillo.
20 UPLC-MS: RT = 0,9 min; MS *m/z* ES+= 335.

EJEMPLO 15: 4-(2-(Piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (Compuesto final 1-26)*1-(4-Metoxibencil)-4-(2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo*

30 **[0143]** Según el Esquema 13 Etapa 1: se puso en un microondas a 180°C durante 50 minutos bajo nitrógeno una solución de N-(4-(1-(4-metoxibencil)-3-cloro-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (75 mmol, 30 mg), KCN (75 mmol, 4,9 mg), Pd(PPh₃)₄ (7,5 mmol, 8,7 mg) y CuI (75 mmol, 14,4 mg) en acetonitrilo (2 mL). Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir 1-(4-metoxibencil)-4-(2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (51 mmol, 20 mg, 68%).
LC-MS: RT = 1,04 min; MS *m/z* ES+= 389.

4-(2-(Piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo

40 **[0144]** Según el Esquema 13 Etapa 2: se puso en un microondas durante 3 minutos a 130°C una solución de 1-(4-metoxibencil)-4-(2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (31 mmol, 12 mg) en TFA (1 mL). Después de la evaporación del disolvente, el residuo crudo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 95:5) como eluyente para producir 4-(2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo (15 mmol, 4 mg, 48%) como un sólido blanco.
UPLC-MS: RT = 0,65 min; MS *m/z* ES+= 269.

EJEMPLO 16: N-(Pirimidin-2-il)-4-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-76)*N-Metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxamida*

50 **[0145]** Según el Esquema 14 Etapa 1: se agitó a 220°C durante 40 minutos bajo calor por microondas una solución de 3-cloro-N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida (0,97 mmol, 300 mg) y pirrolidina (14,5 mmol, 1,03 g) en NMP (10 mL). A continuación, se añadió AcOEt y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (100:0 a 50:50) para producir N-metoxi-1-(4-metoxibencil)-N-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carboxamida (0,87 mmol, 300 mg, 90%) como un aceite.
55 LC-MS: RT = 0,95 min; MS *m/z* ES+= 345.

[0146] Se obtuvo N-(Pirimidin-2-il)-4-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina como un sólido beige siguiendo la misma parte experimental que la descrita para el ejemplo 3.
UPLC-MS: RT = 0,6 min; MS *m/z* ES+= 314.

EJEMPLO 17: Ciclopropil(4-(2-(pirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona (Compuesto final 1-66)*3-(ciclopropancarbonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo*

65 **[0147]** Según el Esquema 16: Se añadió butil litio 2,5 M (9,9 mmol, 4 mL) a una solución de diisopropilamina (9,9 mmol, 1,4 mL) en THF (20 mL) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos y a continuación

a temperatura ambiente. A la solución de LDA resultante se añadió a -78°C una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (7,61 mmol, 1,98 g) en THF (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -78°C. A continuación, se añadió N-metoxi-N-metilciclopropancarboxamida (9,14 mmol, 1,18 g) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron los disolventes. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (90:10) como eluyente para producir 3-(ciclopropancarbonil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (0,74 mmol, 244 mg, 9%).

UPLC-MS: RT = 1,08 min; MS *m/z* ES+= 329.

[0148] Se obtuvo ciclopropil(4-(2-(pirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona como un sólido blanco siguiendo la misma parte experimental que la descrita para el ejemplo 1. Pf.: 244°C;

UPLC-MS: RT = 0,76 min; MS *m/z* ES+= 313.

EJEMPLO 18: 4-(1-(4-Metoxibencil)-3-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-83)

5-formil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0149] Según el Esquema 17 Etapa 1: Se añadió butil litio 2,5 M (16,9 mmol, 8,45 mL) a una solución de diisopropilamina (16,9 mmol, 2,37 mL) en THF (10 mL) a -78°C y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos y a continuación a temperatura ambiente. A la solución de LDA resultante se añadió a -78°C una solución de 1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (7,68 mmol, 2 g) en THF (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a -78°C. Se añadió N,N-dimetilformamida (61,5 mmol, 4,73 mL) y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (100:0 a 80:20) como eluyente para producir 5-formil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4,62 mmol, 1,33 g, 60%).

UPLC-MS: RT = 1,06 min; MS *m/z* ES+= 289.

1-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxivinil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (E)-etilo

[0150] Según el Esquema 17 Etapa 2: A una solución de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (10,4 mmol, 3,57 g) en THF (3 mL) se añadió, a 0°C, 2-metilpropan-2-olato de potasio (10,4 mmol, 1,17 g). Después de agitar durante 45 minutos, se añadió 5-formil-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,47 mmol, 1,00 g) en THF (2 mL) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con precaución a 0°C con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con AcOEt y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El material crudo se trituró con Et₂O a 0°C y se filtró. El filtrado se concentró para producir 1-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxivinil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (E)-etilo (1,30 g, 70% de pureza, 83%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

UPLC-MS: RT = 0,98 min; MS *m/z* ES+= 317.

1-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0151] Según el Esquema 17 Etapa 3: Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxivinil)-1H-pirazol-4-carboxilato de (E)-etilo (1,58 mmol, 500 mg) en MeOH (7,9 mL) se hidrogenó en un H-Cube® con Pd/C bajo una atmósfera de H₂ de 20 bar. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el filtrado se concentró hasta sequedad para producir 1-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,57 mmol, 500 mg, 99%).

UPLC-MS: RT = 1,03 min; MS *m/z* ES+= 319.

[0152] Se obtuvo 4-(1-(4-metoxibencil)-3-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido amarillo siguiendo la misma parte experimental que la descrita para el ejemplo 3.

UPLC-MS: RT = 0,73 min; MS *m/z* ES+= 317.

EJEMPLO 19: N-Metil-2-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (Compuesto final 1-32)

2-(4-(3-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo

[0153] Según el Esquema 18 Etapa 1: Se añadió 2-bromoacetato de etilo (0,27 mmol, 45,4 mg) a una suspensión de N-(5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,27 mmol, 70 mg) y K₂CO₃ (0,54 mmol, 82 mg) en DMSO (4 mL) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 3 horas. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (90:10 a

30:70) como eluente para producir 2-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (87 mmol, 30 mg, 32%) como un polvo blanco.
UPLC-MS: RT = 0,78 min; MS *m/z* ES+= 344.

5 ***N*-Metil-2-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida**

[0154] Según el Esquema 18 Etapa 2: se calentó a 60°C durante 4 horas una solución de 2-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetato de etilo (87 mmol, 30 mg) y metilamina (0,26 mmol, 8,1 mg) en MeOH (4 mL). Después de la evaporación, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 90:10) como eluente para producir *N*-metil-2-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida (40 mmol, 13 mg, 45%) como un polvo blanco.
UPLC-MS: RT = 0,60 min; MS *m/z* ES+= 329.

15 **EJEMPLO 20: 4-(5-Fluoro-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida (Compuesto final 1-30)**

[0155] Según el Esquema 19: se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente una solución de *N*-(5-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)-6-metilpiridin-2-amina (1,22 mmol, 337 mg), cianato de potasio (1,47 mmol, 119 mg), AcOH (5 mL) y agua (5 mL). La mezcla de reacción se detuvo con agua (100 mL) y el precipitado se filtró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/EDA (80:20; EDA: DCM/EtOH/NH₃ 90:9:1) como eluente para producir 4-(5-fluoro-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida (31 mmol, 10 mg, 3%) como un sólido amarillo.
UPLC-MS: RT = 0,99 min; MS *m/z* ES+= 319.

25 **EJEMPLO 21: *N,N*-Dimetil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida (Compuesto final 1-36)**

[0156] Según el Esquema 19: se agitó a temperatura ambiente durante un día una solución de 5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,39 mmol, 100 mg), 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-*a*]azepina (0,39 mmol, 58 µL) y cloruro de dimetilcarbámico (0,39 mmol, 36 mL) en THF (5 mL). A continuación, se añadieron 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-*a*]azepina (0,39 mmol, 58 µL) y cloruro de dimetilcarbámico (0,39 mmol, 36 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución se diluyó con agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir un sólido beige. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (98:2) como eluente para producir *N,N*-dimetil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida (0,23 mmol, 76 mg, 60%) como un sólido beige. Pf.: 181-185°C;
HPLC-MS: RT = 1,91 min; MS *m/z* ES+= 329.

40 **EJEMPLO 22: 4-(1-(4-Clorofenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-*N*-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-9)**

[0157] Según el Esquema 20: Se añadió gota a gota cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo (0,39 mmol, 82 mg) a una solución de *N*-(5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,39 mmol, 100 mg), Et₃N (0,39 mmol, 54 mL) en THF (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 70°C. La mezcla de reacción se detuvo con agua (50 mL) y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido marrón. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH (99:1) como eluente y se lavó con Et₂O para producir después de la evaporación 4-(1-(4-clorofenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-*N*-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,16 mmol, 70 mg, 42%) como un sólido blanco. Pf.: 232-233°C;
UPLC-MS: RT = 1,12 min; MS *m/z* ES+= 432.

EJEMPLO 23: 4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il(piridin-2-il)metanona (Compuesto final 1-63)

55 [0158] Según el Esquema 21: A una solución de 5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-*N*-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,19 mmol, 50 mg) en DCM (2 mL) se añadió Et₃N (0,78 mmol, 108 mL). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió clorhidrato de cloruro de picolinoilo (0,39 mmol, 69,2 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación, el disolvente se extrajo a presión reducida para producir un sólido amarillo. La mezcla cruda se solubilizó en DMF. Se precipitó un sólido blanco, se filtró y se lavó con MeOH. Después de la evaporación, se obtuvo 4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il(piridin-2-il)metanona (50 mmol, 18 mg, 25%) como un sólido blanco. Pf.: 226-228°C;
UPLC-MS: RT = 0,84 min; MS *m/z* ES+= 363.

65 **EJEMPLO 24: *N*-((4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)acetamida (Compuesto final 1-61)**

N-((4-(2-((Acetamidometil)(piridin-2-il)amino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)acetamida

[0159] Según el Esquema 22, Etapa 1: se calentó a 150°C durante 1 hora una mezcla de 5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina (0,17 mmol, 45 mg), formaldehído (1,40 mmol, 42 mg) y acetamida (1,40 mmol, 83 mg). Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadió AcOEt y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir N-((4-(2-((acetamidometil)(piridin-2-il)amino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)acetamida (75 mmol, 30 mg, 43%).

UPLC-MS: RT = 0,73 min; MS *m/z* ES+= 400.

N-((4-(3-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)acetamida

[0160] Según el Esquema 22, Etapa 2: se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de N-((4-(2-((acetamidometil)(piridin-2-il)amino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)acetamida (75 mmol, 30 mg) en 1 mL de HCl (1 N). A continuación la solución se basificó hasta pH 8 y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía flash con gel de sílice utilizando DCM/MeOH (100:0 a 95:5) y a continuación mediante SCX-2 con una metodología de recogida y liberación para producir N-((4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)acetamida (55 mmol, 18 mg, 73%) como un sólido beige. Pf.: 175°C;

UPLC-MS: RT = 0,6 min; MS *m/z* ES+= 329.

EJEMPLO 25: 4-(5-(Dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina (Compuesto final 1-56)*3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo*

[0161] Según el Esquema 15 Etapa 1: Se añadieron 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (12,9 mmol, 2,02 g), seguido de K₂CO₃ (25,8 mmol, 3,56 g) a una solución de 3-amino-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (12,9 mmol, 2,00 g) en acetonitrilo (10 mL) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. Después de la evaporación del disolvente, se añadió una solución saturada de Na₂CO₃ y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (100:0 a 20:80) como eluyente para producir 3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (6,90 mmol, 1,90 g, 53%) como un polvo blanco.

UPLC=MS: RT = 0,82 min; MS *m/z* ES+= 276.

3-(dimetilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

[0162] Según el Esquema 15 Etapa 2: Se añadió NaBH₃CN (7,26 mmol, 456 mg) a una solución de 3-amino-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3,63 mmol, 1,00 g) y formaldehído (109 mmol, 8,84 g) en ácido acético (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y a continuación se extrajo con AcOEt. Después de la neutralización de la fase acuosa, se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice utilizando ciclohexano/AcOEt (90:10 a 0:100) como eluyente para producir 3-(dimetilamino)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,98 mmol, 600 mg, 54%) como un aceite.

UPLC-MS: RT = 0,97 min; MS *m/z* ES+= 304.

[0163] Se obtuvo 4-(5-(dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina como un sólido beige siguiendo la misma parte experimental que la descrita para el ejemplo 2.

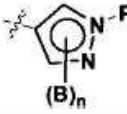
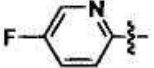
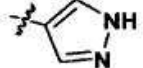
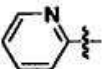
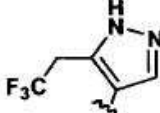
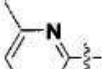
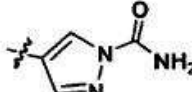
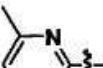
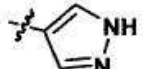
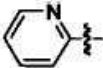
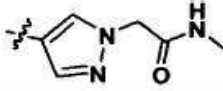
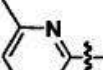
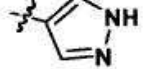
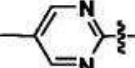
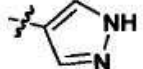
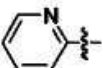
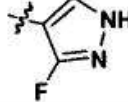
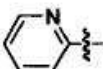
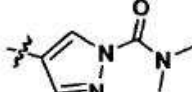
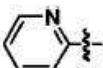
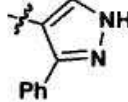
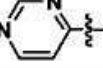
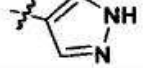
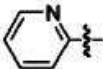
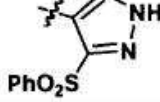
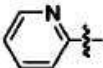
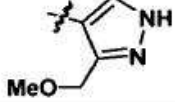
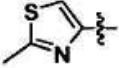
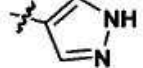
UPLC-MS: RT = 0,64 min; MS *m/z* ES+= 302.



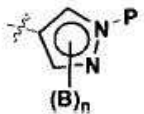
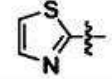
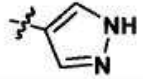
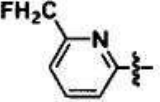
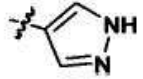
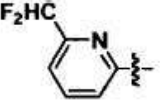
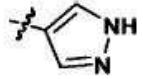
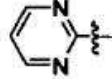
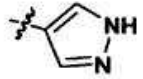
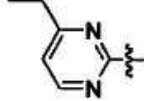
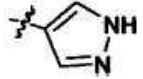
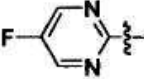
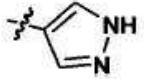
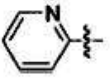
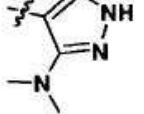
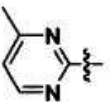
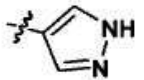
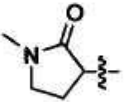
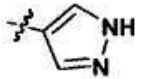
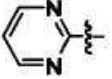
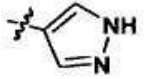
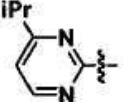
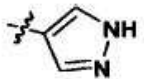
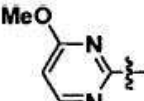
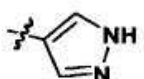
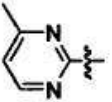
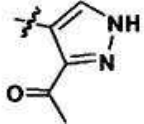
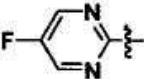
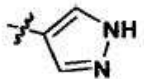
[0164] Los compuestos en las siguientes tablas se han sintetizado según los mismos métodos que en los ejemplos previos 1 a 25, tal como se indica en la columna indicada como "Exp. no". Los compuestos indicados con asterisco se han ejemplificado en los ejemplos.



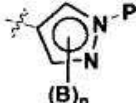
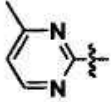
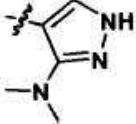
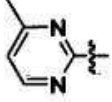
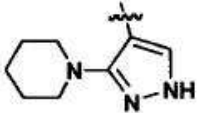
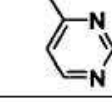
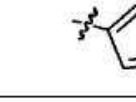
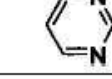
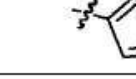
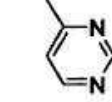
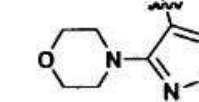
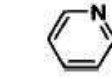
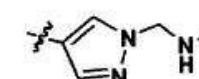
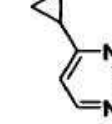
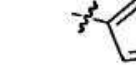
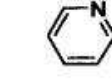
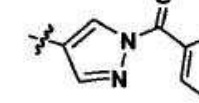
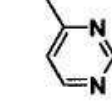
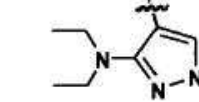
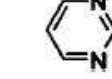
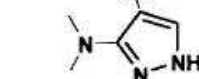
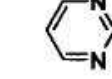
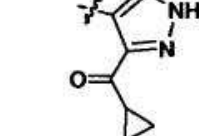
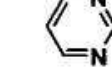
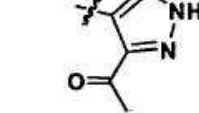
Tabla 1: Compuestos preparados según los ejemplos



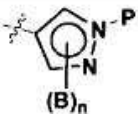
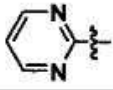
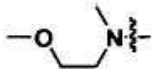
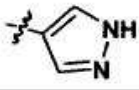
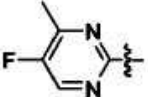
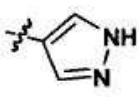
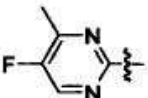
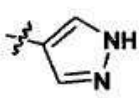
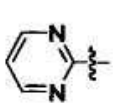
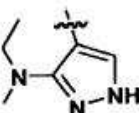
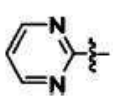
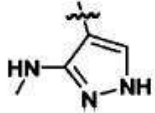
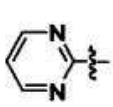
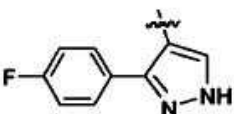
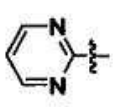
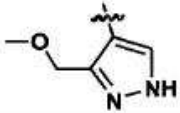
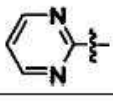

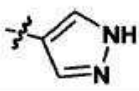
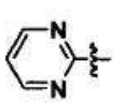
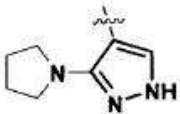
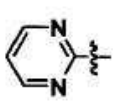
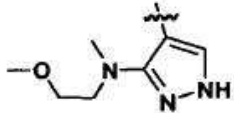
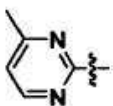
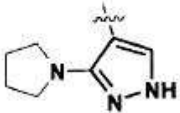
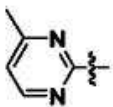
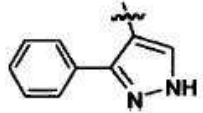
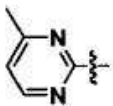
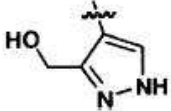
Comp. no.	Exp no.	M	A	(B) _n
1-1*	4		Me-	
1-2	5			
1-3	4		Me-	
1-4*	5			
1-5	1		H-	
1-6	1		H-	
1-7*	1		H-	
1-8	5			
1-9*	22		Me-	
1-10	6		F-	
1-11*	6		F-	
1-12	5		Me ₂ N-	




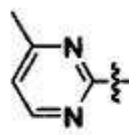
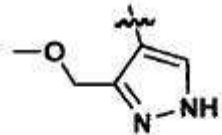
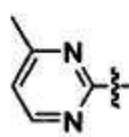
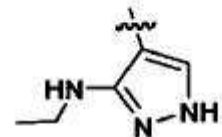
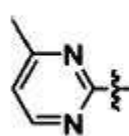
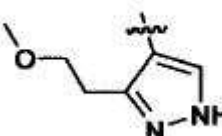
Comp. no.	Exp. no.	M	A	(B) _n
1-13	6		F-	
1-14*	2		Me-	
1-15	2		Me-	
1-16	3		Me-	
1-17*	11		H-	
1-18*	8		MeOCH ₂ -	
1-19*	3		Me-	
1-20	8		Et ₂ NCH ₂ -	
1-21	8			
1-22	8		EtOCH ₂ -	
1-23	3		Me-	
1-24	3		Me-	
1-25	6		F-	
1-26*	15		H-	
1-27	1		H-	

Comp. no.	Exp. no.	M	A	
1-28*	7		F-	
1-29	1		H-	
1-30*	20		F-	
1-31	1		H-	
1-32*	19		Me-	
1-33	3		Me-	
1-34	3		Me-	
1-35*	12		H-	
1-36*	21		Me-	
1-37	1		H-	
1-38	3		Me-	
1-39*	12		H-	
1-40	1		H-	
1-41	1		H-	

Comp. no.	Exp. no.	M- 	A- 	
1-42	1		H-	
1-43	3		Me-	
1-44	3		Me-	
1-45*	9		Cl-	
1-46	1		Me-	
1-47	1		Me-	
1-48	25		H-	
1-49	9		Cl-	
1-50	1		H-	
1-51	10		F ₃ C-	
1-52	3		Me-	
1-53	1		H-	
1-54	17		H-	
1-55	1		H-	

Comp no.	Exp. no.	M- 	A- 	
1-56*	25		H-	
1-57	16		H-	
1-58*	10		F ₃ C-	
1-59	1		H-	
1-60	16		H-	
1-61*	24		Me-	
1-62	1		Me-	
1-63*	23		Me-	
1-64	16		H-	
1-65	25		H-	
1-66*	17		H-	
1-67*	17		H-	

Comp. no.	Exp no.	M- 	A- 	
1-68	5			
1-69	1		H-	
1-70	3		Me-	
1-71	16		H-	
1-72	16		H-	
1-73*	13		H-	
1-74	1		H-	
1-75	3			
1-76*	16		H-	
1-77	16		H-	
1-78	16		H-	
1-79*	14		H-	
1-80	1		H-	

Comp. no.	Exp. no.	M- 	A- 	
1-81	1		H-	
1-82	16		H-	
1-83*	18		H-	

Métodos LC-MS y UPLC-MS:

Método 1

[0165] Se registraron LC-MS en un sistema Waters Micromass ZQ 2996 con las siguientes condiciones: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en un cartucho Zorbax SB-C18 (1,8 mm, 4,6 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,5 mL/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 90 % A (agua + 0,1 % de ácido fórmico), 10% B (acetonitrilo + 0.1 % de ácido fórmico) hasta 100 % B a los 3,5 minutos, se mantuvo hasta 3,7 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 3,8 minutos hasta 4,5 minutos. Volumen de inyección 5-20 mL. Se utilizó el detector ES MS, adquiriendo modos de ionización positivos y negativos. El voltaje del cono fue de 30 V para los modos de ionización positivos y negativos.

Método 2

[0166] Se registraron UPLC-MS en un sistema Waters ACQUITY UPLC con las siguientes condiciones: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en un cartucho BEH-C18 (1,7 mm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 0,8 mL/min. Las condiciones de gradiente utilizadas son: 90 % A (agua + 0,1 % de ácido fórmico), 10% B (acetonitrilo + 0.1 % de ácido fórmico) hasta 100% B a los 1,3 minutos, se mantuvo hasta 1,6 minutos y se equilibró hasta las condiciones iniciales a los 1,7 minutos hasta 2,0 minutos. Volumen de inyección 5 mL. Se utilizó el detector ES MS, adquiriendo modos de ionización positivos y negativos.

[0167] Todos los espectros de masas se realizaron con métodos de ionización con electrospray (ESI)

Tabla 2: Datos fisicoquímicos para algunos compuestos (nd = no determinado)

Co. No.	Punto de fusión (°C)	PM (teórico)	[MH ⁺]	RT (min)	Método LCMS	Forma física
1-1	331	282,32	283	1,90	Método 1	Sólido beige
1-2	230-231	328,39	329	0,58	Método 2	Sólido beige
1-3	nd	282,32	283	0,78	Método 2	Sólido amarillo
1-4	238	326,42	327	0,81	Método 2	Sólido amarillo pálido
1-5	nd	309,35	310	0,70	Método 2	Sólido blanco
1-6	nd	297,38	298	0,75	Método 2	Sólido blanco
1-7	nd	299,39	300	0,82	Método 2	Sólido amarillo
1-8	209	312,39	313	0,72	Método 2	Sólido amarillo pálido
1-9	232-233	431,92	432	1,12	Método 2	Sólido blanco
1-10	237	279,27	280	0,94	Método 2	Sólido amarillo pálido

ES 2 439 543 T3

1-11	204	275,30	276	0,94	Método 2	Sólido beige
1-12	232	286,36	287	0,74	Método 2	Sólido amarillo
1-13	239	295,72	296	0,74	Método 2	Sólido amarillo
1-14	>260	383,21	384	1,02	Método 2	Sólido blanco
1-15	243-245	383,21	384	1,02	Método 2	Sólido blanco
1-16	298-300	258,30	259	0,75	Método 2	Sólido beige
1-17	299-304	277,73	278	0,84	Método 2	Sólido blanco
1-18	nd	287,34	288	0,75	Método 2	Sólido blanco
1-19	283	275,30	276	0,87	Método 2	Sólido beige
1-20	nd	328,44	329	0,59	Método 2	Sólido beige
1-21	nd	342,42	343	0,56	Método 2	Sólido blanco
1-22	nd	301,37	302	0,82	Método 2	Sólido blanco
1-23	323	289,33	290	0,96	Método 2	Sólido beige
1-24	229	287,34	288	0,76	Método 2	Sólido beige
1-25	279	262,27	263	0,74	Método 2	Sólido beige
1-26	nd	268,30	269	0,65	Método 2	Sólido blanco
1-27	209-211	246,29	247	0,54	Método 2	Sólido beige
1-28	239 (dec)	279,27	280	0,89	Método 2	Sólido amarillo
1-29	nd	325,31	326	0,80	Método 2	Polvo gris
1-30	209	318,33	319	0,99	Método 2	Sólido amarillo
1-31	307-310	258,30	259	0,68	Método 2	Sólido blanco
1-32	nd	328,39	329	0,60	Método 2	Sólido blanco
1-33	255	272,33	273	0,70	Método 2	Sólido beige
1-34	>410	272,33	273	0,73	Método 2	Sólido blanco
1-35	nd	261,28	262	0,76	Método 2	Sólido blanco
1-36	181-185	328,39	329	1,91	Método 1	Sólido beige
1-37	229-231	319,38	320	1,94	Método 1	Sólido amarillo
1-38	nd	258,30	259	0,47	Método 2	Sólido rojo
1-39	nd	383,44	384	0,76	Método 2	Sólido blanco
1-40	190	287,34	288	0,57	Método 2	Sólido blanco
1-41	236-239	263,34	264	0,68	Método 2	Sólido amarillo
1-42	277-280	249,31	250	0,53	Método 2	Sólido blanco
1-43	270-280	289,33	290	0,77	Método 2	Sólido beige
1-44	269-271	307,32	308	0,83	Método 2	Sólido marrón
1-45	310-313	278,72	279	0,78	Método 2	Sólido beige
1-46	223-225	286,35	27	0,80	Método 2	Sólido beige
1-47	nd	276,29	277	0,73	Método 2	Sólido marrón
1-48	nd	286,35	287	0,61	Método 2	Sólido marrón
1-49	243	292,74	293	0,86	Método 2	Sólido beige
1-50	196-204	263,32	264	0,39	Método 2	Sólido blanco
1-51	nd	312,27	313	0,86	Método 2	Sólido amarillo
1-52	249-252	300,38	301	0,90	Método 2	Sólido beige
1-53	nd	274,30	275	0,59	Método 2	Sólido marrón
1-54	305-310	300,34	301	0,72	Método 2	Sólido marrón
1-55	256	262,26	263	0,69	Método 2	Sólido marrón
1-56	nd	301,37	302	0,64	Método 2	Sólido beige
1-57	256	341,43	342	0,76	Método 2	Sólido blanco
1-58	nd	326,30	328	0,92	Método 2	Sólido blanco
1-59	311-312	244,27	245	0,61	Método 2	Sólido beige
1-60	260	343,40	344	0,73	Método 2	Sólido beige
1-61	180	328,39	329	0,60	Método 2	Sólido beige
1-62	228-231	298,37	299	0,78	Método 2	Sólido beige
1-63	226-227	362,41	363	0,83	Método 2	Sólido amarillo
1-64	nd	329,42	330	0,66	Método 2	Sólido blanco
1-65	nd	287,34	288	0,56	Método 2	Sólido beige
1-66	244	312,35	313	0,73	Método 2	Sólido amarillo
1-67	287	286,31	287	0,66	Método 2	Sólido blanco
1-68	nd	331,39	332	0,71	Método 2	Sólido blanco
1-69	nd	276,29	277	0,75	Método 2	Sólido blanco
1-70	nd	290,32	291	0,79	Método 2	Sólido blanco
1-71	nd	301,37	302	0,57	Método 2	Sólido beige
1-72	nd	273,32	274	0,56	Método 2	Sólido beige
1-73	nd	338,36	339	0,85	Método 2	Sólido blanco

1-74	nd	288,33	289	0,64	Método 2	Sólido blanco
1-75	nd	298,36	299	0,81	Método 2	Sólido naranja
1-76	nd	313,38	314	0,60	Método 2	Sólido blanco
1-77	nd	331,39	332	0,60	Método 2	Sólido beige
1-78	nd	327,41	328	0,67	Método 2	Sólido beige
1-79	nd	334,40	335	0,90	Método 2	Sólido amarillo
1-80	nd	288,33	289	0,64	Método 2	Sólido blanco
1-81	nd	302,35	303	0,70	Método 2	Sólido blanco
1-82	nd	301,37	302	0,69	Método 2	Sólido beige
1-83	nd	316,38	317	0,73	Método 2	Sólido amarillo

FARMACOLOGÍA

5 [0168] Los compuestos dados a conocer en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de mGluR4. Por tanto, estos compuestos no parecen unirse al sitio de reconocimiento de glutamato ortostérico y no activan el mGluR4 por sí mismos. En cambio, la respuesta de mGluR4 a una concentración de glutamato o agonista de mGluR4 se incrementa cuando los compuestos de fórmula I están presentes. Los compuestos de fórmula I se espera que tengan su efecto en mGluR4 debido a su capacidad de aumentar la función del receptor.

10 Ensayo de mGluR4 sobre mGluR4 humano que se expresa en HEK

15 [0169] Los compuestos de la presente invención son moduladores alostéricos positivos del receptor mGluR4. Su actividad se examinó en receptores de mGluR4a humanos recombinantes mediante la detección de cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular, utilizando el colorante sensible a Ca^{2+} fluorescente Fluo4-(AM) y un lector de placas para obtención de imágenes fluorométricas (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA).

Transfección y cultivo celular

20 [0170] El ADNc que codifica el receptor de glutamato metabotrópico humano (hmGluR4), (número de acceso NM_000841.1, buscador de bases de datos de nucleótidos NCBI), se subclonó en un vector de expresión que contenía también el gen de resistencia a higromicina. En paralelo, el ADNc que codifica una proteína G que permite la redirección de la señal de activación al flujo de calcio intracelular se subclonó en un vector de expresión diferente que contenía también el gen de resistencia a puromicina. La transfección de estos vectores en células HEK293 con reactivo PolyFect (Qiagen) según el protocolo del proveedor, y el tratamiento con higromicina y puromicina permitió la selección de células resistentes a antibiótico que habían integrado de forma estable una o más copias de los plásmidos. Se identificaron los clones celulares positivos que expresaban hmGluR4 en un ensayo funcional que medía cambios en flujos de calcio en respuesta a glutamato o agonistas y antagonistas ortostéricos de mGluR4 conocidos selectivos

30 [0171] Las células HEK-293 que expresaban hmGluR4 se mantuvieron en medios que contenían DMEM, suero fetal de ternera dializado (10 %), Glutamax™ (2 mM), Penicilina (100 unidades/mL), Estreptomina (100 µg/mL), Geneticina (100 µg/mL) e Higromicina-B (40 µg/mL) y puromicina (1 µg/mL) a 37°C/5%CO₂.

35 Ensayo de movilización de Ca^{2+} en base a células fluorescentes

[0172] Las células HEK-293 que expresaban mGluR4 humanas se emplacaron 24 horas antes del ensayo FLIPR384 en placas de 384 pocillos recubiertos de poli-L-ornitina con paredes negras y base clara a una densidad de 25.000 células/pocillo en un medio de DMEM libre de glutamina/glutamato que contenía suero bovino fetal (10 %), penicilina (100 unidades/mL) y estreptomina (100 µg/mL) a 37°C/5%CO₂.

40 [0173] En el día del ensayo, el medio se aspiró y las células se cargaron con una solución 3 mM de Fluo4-AM (LuBioScience, Lucerne, Suiza) en ácido plurónico al 0,03%. Después de 1 hora a 37°C/5% CO₂, se eliminó el colorante no incorporado mediante el lavado de la placa celular con tampón de ensayo y las células se dejaron en la oscuridad a temperatura ambiente durante seis horas antes del análisis. Todos los ensayos se realizaron en una solución tamponada de pH 7,4 que contenía HEPES 20 mM, NaCl 143 mM, KCl 6 mM, MgSO₄ 1 mM, CaCl₂ 1 mM, sulfapirazona 0,125 mM y glucosa al 0,1 %.

50 [0174] Después de 10 s de registro de fluorescencia basal, se añadieron varias concentraciones de los compuestos de la invención a las células. Los cambios en los niveles de fluorescencia se monitorizaron primero durante 180 s a efectos de detectar cualquier actividad agonista de los compuestos. A continuación, las células se estimularon mediante una concentración de glutamato EC₂₅ durante 110 segundos adicionales a efectos de medir el incremento de las actividades de los compuestos de la invención. La concentración de glutamato EC₂₅ es la concentración que proporciona el 25% de la respuesta máxima de glutamato.

[0175] Las curvas de concentración-respuesta de compuestos representativos de la presente invención se generaron utilizando el software Prism GraphPad (Graph Pad Inc, San Diego, Estados Unidos). Las curvas se ajustaron a una ecuación logística de cuatro parámetros:

$$5 \quad (Y = \text{Parte inferior} + (\text{Parte superior} - \text{Parte inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente}))})$$

que permiten la determinación de valores de EC_{50} .

10 [0176] La tabla 3 siguiente representa la EC_{50} promedio obtenida a partir de por lo menos tres experimentos independientes de moléculas seleccionadas realizados por duplicado.

Tabla 3: Datos de actividad para los compuestos seleccionados

Compuesto no.	Flujo de Ca^{2+} *
1-1	++
1-6	++
1-8	+
1-10	+++
1-16	+++
1-17	+++
1-18	++
1-21	+
1-26	++
1-27	+
1-61	+
1-65	+
*Leyenda de la tabla: (+): $1 \mu\text{M} < EC_{50} < 10 \mu\text{M}$ (++) : $100 \text{ nM} < EC_{50} < 1 \mu\text{M}$ (+++) : $EC_{50} < 100 \text{ nM}$	

15 [0177] Los resultados mostrados en la tabla 3 demuestran que los compuestos descritos en la presente invención son moduladores alostéricos positivos de receptores de mGluR4 humanos. Estos compuestos no presentan actividad por sí mismos, sino que incrementan la actividad funcional y/o la eficacia máxima de glutamato o agonista de mGluR4.

20 [0178] De este modo, se espera que los moduladores alostéricos positivos proporcionados en la presente invención incrementen la efectividad de glutamato o agonistas de mGluR4 en el receptor mGluR4. Por lo tanto, se espera que estos moduladores alostéricos positivos sean útiles para el tratamiento de varios trastornos neurológicos y psiquiátricos con la disfunción del glutamato descrita para tratar en el presente documento y otros que se pueden tratar mediante dichos moduladores alostéricos positivos.

25 [0179] Los compuestos de la invención se pueden administrar solos, o en combinación con otros agentes farmacéuticos eficaces en el tratamiento de las patologías mencionadas anteriormente.

EJEMPLOS DE FORMULACIÓN

30 [0180] Los ejemplos habituales de recetas para la formulación de la invención son los siguientes:

1. Comprimidos

35 [0181]

Principio activo	5 a 50 mg
Fosfato de dicalcio	20 mg
Lactosa	30 mg
Talco	10 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Almidón de patata	hasta 200 mg

[0182] En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

40 2. Suspensión

[0183] Se prepara una suspensión acuosa para administración oral, de manera que cada 1 mililitro contiene de 1 a 5 mg de uno de los compuestos activos, 50 mg de carboximetil celulosa de sodio, 1 mg de benzoato de sodio, 500 mg de sorbitol y agua hasta 1 ml.

5 3. Inyectable

[0184] Se prepara una composición parenteral mediante la agitación del 1,5% en peso del principio activo de la invención en 10% en volumen de propilenglicol y agua.

10 4. Pomada

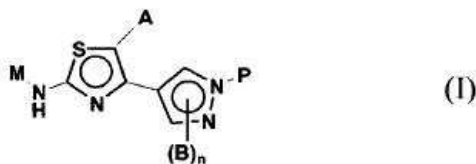
[0185]

Principio activo	5 a 1000 mg
Estearil alcohol	3 g
Lanolina	5 g
Vaselina blanca	15 g
Agua	hasta 100 g

15 **[0186]** En este ejemplo, el principio activo se puede sustituir por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos según la presente invención, en particular por la misma cantidad de cualquiera de los compuestos ejemplificados.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I), en el que:



el radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -SH, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR¹, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR¹, -NR¹(C₂-C₆)alquilen-OR², -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR¹-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR¹, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR¹R², -(C₀-C₆)alquil-S-R¹, -O-(C₂-C₆)alquilen-S-R¹, -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-S-R², -(C₀-C₆)alquil-S(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R¹, -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R², -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R¹, -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R², -(C₀-C₆)alquil-NR¹R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂NR¹R², -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR¹R², -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-NR¹-S(=O)₂R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹-S(=O)₂R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²-S(=O)₂R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR¹R², -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR¹R², -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-NR¹C(=O)-R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹C(=O)-R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²C(=O)-R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R¹, -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R², -(C₀-C₆)alquil-NR¹-C(=O)-NR²R³, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹-C(=O)-NR²R³ y -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²-C(=O)-NR³R⁴;

R¹, R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

cualquiera de dos radicales de R (R¹, R², R³ o R⁴) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es un número entero que varía de 1 a 2;

los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -SH, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁶, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR⁵-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR⁵, -halo(C₁-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S-R⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-S-R⁵, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-S-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R⁵, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R⁵, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-S(=O)₂NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵-S(=O)₂R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵-S(=O)₂R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶-S(=O)₂R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵C(=O)-R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵C(=O)-R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶C(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁵, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵-C(=O)-NR⁶R⁷ y -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶-C(=O)-NR⁷R⁸;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

M se selecciona entre un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo;

P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁹, -(C₁-C₆)alquil-CN, -(C₂-C₆)alquil-S(O)-R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, -(C₂-C₆)alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y -(C₀-C₆)alquil-S(O)₂-R⁹; y

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

con la condición (i) de que:

cuando P es H, A es H, n es 1 y B₁ es –CN, entonces M no puede ser un arilo sustituido por octiloxi; y

5 con la condición de que el compuesto no es:

- 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-feniltiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 10 4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(2,6-Difluorofenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(2,5-Difluorofenil)-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 15 5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 20 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 25 Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
 N-Ciclohexil-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 30 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piperidin-1-il)metanona
 N-Ciclopentil-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 35 N-(3-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
 N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 40 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 45 5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 (4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
 N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 50 4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
 4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I), en el que:

55 M es un anillo piridilo opcionalmente sustituido;

con la condición de que el compuesto no es:

- 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 60 N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 65 5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina

- 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 10 N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piperidin-1-il)metanona
 5-Metil-4-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 15 N-(3-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
 N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 20 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 25 5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 (4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
 N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 30 4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
 4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

3. Compuesto, según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I), en el que:

- 35 el radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilenheteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR¹, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR¹, -NR¹(C₂-C₆)alquilen-OR², -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR¹-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR¹, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR¹R², -(C₀-C₆)alquil-NR¹R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR¹R², -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR¹R², -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR²R³, -(C₀-C₆)alquil-NR¹C(=O)-R², -O-(C₂-C₆)alquilen-NR¹C(=O)-R², -NR¹-(C₂-C₆)alquilen-NR²C(=O)-R³, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R¹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R¹ y -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R²;

- 45 R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

- 50 cualquiera de dos radicales de R (R¹, R² o R³) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 1;

- 55 los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁶, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR⁵-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR⁵, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵C(=O)-R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵C(=O)-R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶C(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁵ y -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁶;

- 65 R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

M es un anillo piridilo opcionalmente sustituido;

5 P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=O)-R⁹, $-(C_1-C_6)$ alquil-CN, $-(C_2-C_6)$ alquil-S(O)-R⁹, $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, $-(C_2-C_6)$ alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y $-(C_0-C_6)$ alquil-S(O)₂-R⁹; y

10 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, $-(C_1-C_6)$ alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo, $-(C_4-C_{10})$ alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, $-(C_1-C_6)$ alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y $-(C_1-C_6)$ alquilen-aril;

con la condición de que el compuesto no es:

15 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
20 5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
25 N-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
30 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(6-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
(4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piperidin-1-il)metanona
35 5-Metil-4-(1-(metilsulfonyl)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
N-(3-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
40 N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
N-(6-Fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
45 5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
(4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
50 4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metil-4-(1H-pirazol-1-carboxamida.

55 4. Compuesto, según la reivindicación 1, que tiene la fórmula (I), en el que:

M es un anillo pirimidilo opcionalmente sustituido.

5. Compuesto, según la reivindicación 4, que tiene la fórmula (I), en el que:

60 el radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de $-(C_1-C_6)$ alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, $-(C_3-C_7)$ cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, $-(C_1-C_6)$ alquilen-heteroarilo, $-(C_1-C_6)$ alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, $-(C_0-C_6)$ alquil-OR¹, $-O-(C_2-C_6)$ alquilen-OR¹, $-NR^1(C_2-C_6)$ alquilen-OR², $-(C_3-C_7)$ cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, $-O-(C_3-C_7)$ cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, $-NR^1-(C_3-C_7)$ cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, $-(C_1-C_6)$ haloalquilen-OR¹, $-(C_1-C_6)$ haloalquilen-NR¹R², $-(C_0-C_6)$ alquil-NR¹R², $-O-(C_2-C_6)$ alquilen-NR¹R², $-NR^1-(C_2-C_6)$ alquilen-NR²R³, $-(C_0-C_6)$ alquil-C(=O)-NR¹R², $-O-(C_1-C_6)$ alquilen-C(=O)-NR¹R², $-NR^1-(C_1-C_6)$ alquilen-C(=O)-NR²R³, $-(C_0-C_6)$ alquil-NR¹C(=O)-R², $-O-(C_2-C_6)$ alquilen-NR¹C(=O)-R², $NR^1-(C_2-$

C_6)alquilen-NR²C(=O)-R³, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R¹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R¹, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R¹ y -NR¹-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R²;

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

cualquiera de dos radicales de R (R¹, R² o R³) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 1;

los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-arilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -O-(C₂-C₆)alquilen-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁶, -(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -O-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -NR⁵-(C₃-C₇)cicloalquil-(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)haloalquilen-OR⁵, -(C₁-C₆)haloalquilen-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-NR⁵R⁶, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁵R⁶, -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-NR⁶R⁷, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵C(=O)-R⁶, -O-(C₂-C₆)alquilen-NR⁵C(=O)-R⁶, -NR⁵-(C₂-C₆)alquilen-NR⁶C(=O)-R⁷, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵, -O-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁵ y -NR⁵-(C₁-C₆)alquilen-C(=O)-R⁶;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

M es un anillo pirimidilo opcionalmente sustituido;

P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁹, -(C₁-C₆)alquil-CN, -(C₂-C₆)alquil-S(O)-R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, -(C₂-C₆)alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y -(C₀-C₆)alquil-S(O)₂-R⁹; y

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo.

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

el radical A se selecciona del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR¹, -NR¹(C₂-C₆)alquilen-OR² y -(C₀-C₆)alquil-NR¹R²;

R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

cualquiera de dos radicales de R (R¹ o R²) se pueden considerar juntos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

n es 1;

los radicales (B)_n se seleccionan cada uno independientemente del grupo de hidrógeno, halógeno, -CN, -OH, -CF₃, -NH₂ y un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₁-C₆)alquilo, -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, arilo, heterociclo, -(C₀-C₆)alquil-OR⁵, -NR⁵(C₂-C₆)alquilen-OR⁶, -(C₀-C₆)alquil-NR⁵R⁶, -(C₀-C₆)alquil-S(=O)₂-R⁵ y -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁵;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

M es un heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido;

P se selecciona del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -(C₀-C₆)alquil-C(=O)-R⁹, -(C₀-C₆)alquil-C(=O)NR⁹R¹⁰, -(C₂-C₆)alquil-NR⁹C(=O)R¹⁰ y -(C₀-C₆)alquil-S(O)₂-R⁹; y

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan del grupo de un hidrógeno o un radical opcionalmente sustituido seleccionado del grupo de -halo(C₁-C₆)alquilo, -(C₁-C₆)alquilo, -ciano(C₁-C₆)alquilo, -(C₃-C₇)cicloalquilo, -(C₄-C₁₀)alquilen-cicloalquilo, heteroarilo, -(C₁-C₆)alquilen-heteroarilo, arilo, heterociclo y -(C₁-C₆)alquilen-arilo;

5 con la condición de que el compuesto no es:

- 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(Piridin-2-il)-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Isopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 10 5-Metil-4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(4-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(3,5-Difluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 15 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Etil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 20 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 Ciclohexil(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metanona
 2-Metil-1-(4-(5-metil-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)propan-1-ona
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 25 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piperidin-1-il)metanona
 5-Metil-4-(1-(metilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(3-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 30 4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-carbonitrilo
 N-(6-Etilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Isopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 N-(6-Fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 35 5-Cloro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-Metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 5-Fenil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 40 (4-(1H-Pirazol-4-il)-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-5-il)metanol
 N-(6-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Ciclopropil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 4-(3-Ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Etil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina y
 45 4-(2-(6-Fluoropiridin-2-ilamino)-5-metiltiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida.

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que puede existir como isómero óptico, en el que dicho compuesto es la mezcla racémica o uno o ambos de los isómeros ópticos individuales.

50 8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho compuesto se selecciona entre:

- 6-(5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)picolinonitrilo
 5-Morfolino-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 2-(5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)nicotinonitrilo
 55 5-(Piperidin-1-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Furan-2-il)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Ciclopropilmetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-Isobutil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)-5-(pirrolidin-1-il)tiazol-2-amina
 60 4-(1-(4-Clorofenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-5-metil-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-N-(6-fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N⁵,N⁵-Dimetil-4-(1H-pirazol-4-il)-N₂-(piridin-2-il)tiazol-2,5-diamina
 N-(6-Cloropiridin-2-il)-5-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 65 N-(6-Yodopiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(3-Yodopiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina

5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(5-Cloro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-(Metoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5
 5-((Dietilamino)metil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-(Morfolinometil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-(Etoximetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(3-Fluoro-6-metilpiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Metoxipiridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 10
 5-Fluoro-N-(pirazin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(2-(Piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-carbonitrilo
 N-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Fluoro-N-(5-fluoropiridin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(Piridin-2-il)-4-(3-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 15
 4-(5-Fluoro-2-(6-metilpiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-Metil-2-(4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetamida
 5-Metil-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-N-(5-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 20
 4-(3-Fluoro-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N,N-Dimetil-4-(5-metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-carboxamida
 4-(3-Fenil-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Fenilsulfonil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 25
 4-(3-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(2-Metiltiazol-4-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(tiazol-2-il)tiazol-2-amina
 N-(6-(Fluorometil)piridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(6-(Difluorometil)piridin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 30
 5-Cloro-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Etilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(Dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(piridin-2-il)tiazol-2-amina
 5-Cloro-N-(4-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 35
 3-(4-(1H-Pirazol-4-il)tiazol-2-ilamino)-1-metilpirrolidin-2-ona
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 N-(4-Isopropilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metoxipirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 1-(4-(2-(4-Metilpirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)etanona
 40
 N-(5-Fluoropirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(Dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)-5-(trifluorometil)tiazol-2-amina
 4-(1H-Pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 45
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-morfolino-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-((4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)metil)acetamida
 N-(4-Ciclopropilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 (4-(5-Metil-2-(piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-1-il)(piridin-2-il)metanona
 4-(5-(Dietilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 50
 4-(5-(Dimetilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 Ciclopropil(4-(2-(pirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)metanona
 1-(4-(2-(Pirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-5-il)etanona
 N⁵-(2-Metoxietil)-N⁵-metil-4-(1H-pirazol-4-il)-N²-(pirimidin-2-il)tiazol-2,5-diamina
 N-(5-Fluoro-4-metilpirimidin-2-il)-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 55
 N-(5-Fluoro-4-metilpirimidin-2-il)-5-metil-4-(1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Etil(metil)amino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(3-(Metilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 4-(5-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 60
 5-Ciclobutil-4-(1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(Pirimidin-2-il)-4-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 4-(3-((2-Metoxietil)(metil)amino)-1H-pirazol-4-il)-N-(pirimidin-2-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 N-(4-Metilpirimidin-2-il)-4-(3-fenil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-amina
 65
 (4-(2-(4-Metilpirimidin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-il)metanol
 4-(3-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina

4-(3-(Etilamino)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina y
4-(3-(2-Metoxietil)-1H-pirazol-4-il)-N-(4-metilpirimidin-2-il)tiazol-2-amina.

y una sal de adición de base o ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, una forma estereoquímicamente isomérica del mismo y una forma N-óxido del mismo.

9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal de adición de base o ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, o una forma estereoquímicamente isomérica del mismo o una forma N-óxido del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un portador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de una patología en un mamífero, que incluye un ser humano, el tratamiento o prevención de la cual está afectado o facilitado por el efecto neuromodulador de los moduladores alostéricos de mGluR4, que comprende administrar a un mamífero con necesidad de dichos tratamiento o prevención, una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición; preferiblemente en el que los moduladores alostéricos de mGluR4 son moduladores alostéricos positivos.

11. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: adición, tolerancia o dependencia; trastornos afectivos, tales como la depresión y la ansiedad; enfermedad psiquiátrica, tal como trastornos psicóticos; trastorno de hiperactividad y déficit de atención o trastorno bipolar; enfermedad de Parkinson, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, delirium tremens, otras formas de neurodegeneración, neurotoxicidad, o isquemia, que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de dichos tratamiento o prevención, una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición.

12. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: enfermedad de Parkinson o trastornos del movimiento, tales como bradiquinesia, rigidez, distonia, parkinsonismo inducido por fármacos, disquinesia, disquinesia tardía, disquinesia inducida por L-DOPA, disquinesia inducida por agonistas de dopamina, trastornos hipercinéticos del movimiento, síndrome de Gilles de la Tourette, temblor en descanso, temblor en acción, aquinesia, síndrome rígido acinético, acatisia, atetosis, asterixis, tics, inestabilidad postural, parkinsonismo postencefalítico, rigidez muscular, corea y movimientos coreiformes, espasticidad, mioclonos, hemibalismo, parálisis supranuclear progresiva, síndrome de las piernas inquietas o trastorno de movimientos periódicos de extremidades, que comprende administrar a un paciente mamífero con necesidad de dicho tratamiento o prevención, una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición; preferiblemente en combinación con un agente seleccionado del grupo que consiste en: levodopa, o levodopa con un inhibidor de descarboxilasa extracerebral selectivo, o carbidopa, o entacapona, o un inhibidor de COMT o un agonista de dopamina.

13. Compuesto o composición, según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilizar en el tratamiento o prevención de trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: trastornos cognitivos, tales como delirio, delirio persistente inducido por sustancias, demencia, demencia debida a la enfermedad de VIH, demencia debida a la enfermedad Huntington, demencia debida a la enfermedad de Parkinson, complejo de demencia parkinson-ELA, demencia del tipo Alzheimer, demencia persistente inducida por sustancias, o deterioro cognitivo leve;

trastornos afectivos seleccionados del grupo que consiste en: ansiedad, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno del pánico, trastorno de estrés postraumático (TEPT), fobia social, otras fobias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o trastorno de estrés agudo;

trastornos del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: trastornos del humor, trastornos bipolares (I y II), trastorno ciclotímico, depresión, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, o trastorno de humor inducido por sustancias;

trastornos neurológicos seleccionados del grupo que consiste en: neurodegeneración, neurotoxicidad o isquemia, tal como apoplejía, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral, hematoma intracraneal, enfermedad de Parkinson, deterioro de la memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia, o delirium tremens;

trastornos inflamatorios del sistema nervioso central seleccionados del grupo que consiste en: formas de esclerosis múltiple, tales como esclerosis múltiple benigna, esclerosis múltiple con recaídas y remisiones, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria, o esclerosis múltiple progresiva con recaídas; migraña;

epilepsia y temblor, epilepsia de lóbulo temporal, epilepsia secundaria a otra enfermedad o lesión, tal como encefalitis crónica, lesión cerebral traumática, apoplejía o isquemia;

inflamación y/o neurodegeneración resultante de lesión cerebral traumática, apoplejía o isquemia, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral o hematoma intracraneal;

síntomas sensoriales, motores o cognitivos resultantes de lesión cerebral traumática, apoplejía o isquemia, lesión de la médula espinal, hipoxia cerebral o hematoma intracraneal meduloblastomas;

dolor inflamatorio o neuropático;
trastornos metabólicos asociados con disfunción del glutamato;
diabetes tipo 2;

5 enfermedades o trastornos de la retina, degeneración retinal o degeneración macular;
enfermedades o trastornos del tracto gastrointestinal que incluyen enfermedad del reflujo gastroesofágico (GERD),
enfermedades o trastornos del esfínter esofágico inferior, enfermedades de motilidad gastrointestinal, colitis,
enfermedad de Crohn o síndrome de intestino irritable (SII), que comprende administrar a un paciente mamífero con
necesidad de dicho tratamiento o prevención una cantidad eficaz de dicho compuesto o composición.

10 14. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizar en la preparación de un rastreador en un
método de obtención de imágenes de un receptor metabotrópico de glutamato.

15 15. Utilización de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, como agente de sabor, agente
aromatizante, agente potenciador del aroma o un aditivo de alimentos o bebidas.