

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 547**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2007 E 07754021 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.02.2015 EP 2013204**

54 Título: **Análogos de 2-aminopiridina como activadores de glucoquinasa**

30 Prioridad:

24.03.2006 US 785460 P

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

26.05.2015

73 Titular/es:

**ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US**

72 Inventor/es:

**AICHER, THOMAS, DANIEL;
BOYD, STEVEN, ARMEN;
CHICARELLI, MARK, JOSEPH;
CONDROSKI, KEVIN, RONALD;
HINKLIN, RONALD, JAY y
SINGH, AJAY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 547 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

Análogos de 2-aminopiridina como activadores de glucoquinasa

Campo de la invención

5 Se proporcionan compuestos que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por niveles deficientes de actividad de glucoquinasa, tal como la diabetes mellitus, y métodos para preparar dichos compuestos. También se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos que se caracterizan por una activación deficiente de la actividad de glucoquinasa, o que pueden ser tratados activando glucoquinasa, que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención.

Antecedentes de la invención

10 La diabetes mellitus comprende un grupo de síndromes que se caracteriza por la incapacidad del cuerpo para producir adecuadamente insulina o para usar de forma apropiada la insulina. La mayoría de los pacientes de diabetes pueden clasificarse clínicamente como que padecen diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM, del inglés "insulin-dependent diabetes mellitus") o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDM, del inglés "non-insulin-dependent diabetes mellitus"). Prácticamente todas las formas de diabetes mellitus son el resultado de una
15 disminución de la secreción y la concentración en sangre de insulina, o de una disminución de la respuesta de los tejidos frente a la insulina (resistencia a insulina), a menudo asociada a un nivel elevado de hormonas (p.ej., glucagón) que actúan de forma contraria a la insulina. Dichas anomalías producen cambios en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. El síndrome característico es la hiperglucemia; otras complicaciones pueden incluir enfermedades cardiovasculares, retinopatía, neuropatía, nefropatía, trastornos cutáneos y gastroparesis.

20 La diabetes mellitus afecta a millones de personas en todo el mundo, incluyendo a más de 18 millones en los Estados Unidos. Se estima que la IDDM (diabetes de Tipo I), resultado del fallo del organismo para producir insulina, es responsable del 5-10% de los casos de diabetes diagnosticados en los Estados Unidos. La mayoría de los pacientes de diabetes de los Estados Unidos son diagnosticados con NIDDM (diabetes de Tipo II), que resultado de resistencia a insulina combinada con incapacidad del páncreas para secretar insulina suficiente para solventar dicha
25 resistencia. La diabetes de Tipo II se da en al menos el 5% de la población estadounidense, y tan solo en 1996 la NIDDM afectó a 16 millones de personas (Roman, S. H.; Harris, M. L, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1997, 26.3, 443-474). El deterioro en la tolerancia a la glucosa (IGT, del inglés "impaired glucose tolerance"), un síndrome que se caracteriza por un deterioro del procesamiento de la glucosa que presenta síntomas similares a una forma leve de la diabetes de Tipo II, es incluso más prevalente, afectando a entre 35 y 40 millones
30 de adultos en los Estados Unidos.

Con la mayor frecuencia, la diabetes es diagnosticada por la aparición de un nivel de glucosa en plasma en ayunas igual o superior a 126 mg/dL en dos ocasiones, o mediante un ensayo de tolerancia a glucosa oral (OGTT, del inglés "oral glucose tolerance test") con un valor post-carga a las 2 horas superior a 200 mg/dL más los síntomas clásicos, tales como polidipsia, polifagia y/o poliuria (*The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care*, 1998, 21, S5-19). En el caso del IGT, se observa una nivel de glucosa en plasma en ayunas inferior a 126 mg/dL pero un nivel de exposición a glucosa post-oral a las 2 horas superior a 140 mg/dL.
35

Un primer objetivo del tratamiento de estas afecciones es la reducción y el control de los niveles de glucosa en sangre. La reducción de la hiperglucemia en la diabetes dependiente de insulina (IDDM) puede atenuar el desarrollo de muchas de las complicaciones asociadas a la IDDM (*Diabetes Control and Complications Trial Research Group, New England J. Med.*, 1993, 329, 977-986). Por ejemplo, un control estricto de los niveles de glucosa en sangre a través de una terapia intensiva de insulina puede reducir el desarrollo de la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía en >50% en los pacientes de IDDM. Estos descubrimientos, junto con la similitud de las patologías observadas en la IDDM y la NIDDM, sugieren que el control de los niveles de glucosa en sangre producirían beneficios similares en pacientes de NIDDM (*American Diabetes Association, Diabetes Care*, 1998, 21, S88-90), tal como ha sido publicado (Ohkubo, Y., et al., *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995, 28, 103-117).
40
45

Se han evaluado varios métodos para tratar la hipoglucemia. Los pacientes con diabetes de Tipo I reciben insulina. En los pacientes con diabetes de Tipo II, el páncreas secreta insulina, pero en cantidad insuficiente para superar la resistencia a insulina intrínseca de la enfermedad. La administración de agentes tales como la metformina (De Fronzo, R. A.; Goodman, A. M. N. *Engl. J. Med.*, 1995, 333, 541-549; Bailey, C. J. *Biguanides and NIDDM, Diabetes Care* 1992, 15, 773-784) y la glitazona (clase de fármacos agonistas de PPAR; Willson, T. M., et al., *J. Med Chem.* 1996, 39, 665-668) pueden aliviar al menos parcialmente la resistencia a insulina, pero dichos agentes no promueven la secreción de insulina. Se ha demostrado que el tratamiento con determinadas sulfonilureas promueve la secreción de insulina afectando al canal de iones; sin embargo, el aumento de insulina provocado por este tipo de fármacos no depende del nivel de glucosa o incluso no es sensible al nivel de glucosa, y dicho tratamiento en realidad puede aumentar el riesgo de una hipoglucemia manifiesta. Los inhibidores de DPP-IV, tal como Januvia, o GLP o un mimético de GLP (tal como la Exedina), promueven la secreción de cAMP en las células β a través un mecanismo de incretina, y la administración de estos agentes promueve la liberación de insulina de un modo dependiente del nivel de glucosa (Vahl, T. P., D'Alessio, D. A., *Expert Opinion on Invest. Drugs* 2004, 13, 177-188).
50
55

Sin embargo, incluso con estos potenciales tratamientos, es difícil alcanzar un control estricto de los niveles de glucosa en sangre en los pacientes de NIDMM, según las guías recomendadas por la Asociación Americana para la Diabetes (*American Diabetes Association*). Por consiguiente, existe una demanda significativa de nuevas estrategias terapéuticas que permitan un control glucémico suficiente.

5 Las posibles estrategias para el control glucémico incluyen potenciar la eliminación de glucosa de la sangre y aumentar la tasa de almacenamiento o utilización de la glucosa. La glucosa accede a la mayoría de las células mediante una proteína de transporte específica, donde es fosforilada para formar glucosa-6-fosfato en una reacción catalizada por una hexoquinasa. Dentro de la célula, la glucosa-6-fosfato sigue uno de los siguientes caminos: puede ser descompuesta por una ruta glucolítica, convertida en glucógeno o puede oxidarse por la ruta de pentosa fosfato.

10 La glucoquinasa (GK) (ATP:D-hexosa 6-fosfotransferasa), uno de los cuatro tipos de hexoquinasas de mamífero (hexoquinasa IV), desempeña un papel esencial en la homeostasis de la glucosa en sangre. La expresión de la glucoquinasa se localiza principalmente en el hígado y en las células β pancreáticas, donde se expresan varios tipos de glucoquinasas: dichos tipos difieren en la secuencia de los 15 aminoácidos N-terminales debido a diferencias en la división, pero sus propiedades enzimáticas son virtualmente idénticas. La glucoquinasa también es expresada en una población de neuronas del hipotálamo.

15 Al contrario que las actividades enzimáticas de las otras tres hexoquinasas (I, II, III), las cuales se saturan a una concentración de glucosa por debajo de 1 mM, la glucoquinasa tiene una K_m para glucosa de 8 mM, que está próxima al nivel de glucosa fisiológico (5 mM). Por tanto, a niveles bajos de glucosa, la glucosa es utilizada más rápidamente en el cerebro, los músculos y otros tejidos periféricos - a través de la conversión por una hexoquinasa diferente a la glucoquinasa - que en el hígado. A niveles elevados de glucosa, tal como después de una comida o sobrenutrición (el nivel de glucosa postprandial puede superar 10-15 mM), se acelera el metabolismo de glucosa mediado por glucoquinasa en el hígado y el páncreas. Además, las hexoquinasas I, II y III se ven inhibidas por concentraciones elevadas de glucosa-6-fosfato, disminuyendo la utilización de glucosa, mientras que la glucoquinasa continúa catalizando la utilización de glucosa incluso a niveles elevados de glucosa-6-fosfato.

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

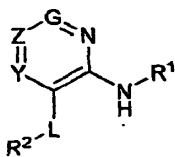
30 La importancia teórica de la glucoquinasa en la diabetes se ve apoyada por el estudio de poblaciones genéticas y de manipulación genética de modelos animales de NIDDM. La mutación de la glucoquinasa a una forma menos activa de la quinasa es la causa del Inicio de Madurez de Diabetes en Jóvenes (MODY-2, del inglés "Maturity Onset of Diabetes in the Young") (Froguel, P., et al., *New England J. Med.*, 1993, 328, 697-702; Bell, G. I., et al., *Annual Rev. of Physiol.*, 1996, 58, 171-186). De forma inversa, los humanos con una mutación en la activación de glucoquinasa son menos propensos a hiperglucemia y tienen una secreción de insulina incrementada en respuesta a una exposición de glucosa (Christesen, H. B., et al., *Diabetes*, 2002, 51, 1240-1246; Gloyn, A. L., et al., *Diabetes*, 2003, 52, 2433-2440; Glaser, B., et al., *New England J. Med.*, 1998, 338, 226-230). Asimismo, se ha publicado que los pacientes de NIDDM tienen una actividad de glucoquinasa inapropiadamente baja. Además, la sobre expresión de glucoquinasa en modelos animales dietarios o genéticos previenen, alivian o revierten el progreso de síntomas patológicos en la enfermedad (Caro, J. F., et al., *Hormone & Metabolic Res.*, 1995, 27, 19-22). Por estas razones, la industria farmacéutica ha invertido esfuerzos en obtener compuestos que activen glucoquinasa.

35 Los compuestos de bencil carbamoilo sustituidos, de heterobencil carbamoilo sustituidos, de fenil carbamoilo sustituidos y de heteroaril carbamoilo sustituidos han sido descritos como activadores de glucoquinasas. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 03/000267, WO 03/015774, WO 04/045614, WO 04/046139, WO 05/04480, WO 05/054200, WO 05/054233, WO 05/044801, WO 05/056530, WO 03/080585, WO 04/076420, WO 04/081001, WO 04/063194, WO 04/050645, WO 03/055482, WO 04/002481, WO 05/066145, WO 04/1072031, WO 04/072066, US 6,610,846, WO 00/058293, WO 03/095438, WO 01/44216, WO 01/083465, WO 01/083478, WO 01/085706, WO 01/085707, WO 02/008209, WO 02/014312, WO 02/046173, WO 02/048106, WO 03/095438, WO 04/031179 y WO 04/052869. Dichos compuestos disminuyen la K_m para glucosa y/o aumentan la V_{max} de la glucoquinasa.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos nuevos que son activadores de glucoquinasa, los cuales son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se beneficiarían de la activación de glucoquinasa.

Más específicamente, un aspecto de esta invención proporciona compuestos de Fórmula I



I

y los solvatos y sales de los mismos, donde L, Y, Z, G, R¹ y R² son tal como se define más adelante.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o un solvato o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden usarse de forma ventajosa en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

Esta invención también proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en los métodos de prevención o tratamiento de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por una activación deficiente de glucoquinasa, o que pueden ser tratados mediante la activación de glucoquinasa en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de uno o más compuestos de Fórmula I, o de un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva para tratar dicha enfermedad o trastorno. Los compuestos de la presente invención pueden usarse, por ejemplo, como agentes profilácticos o terapéuticos para tratar enfermedades o trastornos que estén mediados por niveles deficientes de actividad de glucoquinasa, que incluyen, aunque sin limitación, la diabetes mellitus (tipo I y tipo II), el deterioro en la tolerancia a glucosa, la IFG (deterioro en el nivel de glucosa en ayunas) y la IFG (deterioro de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos que se caractericen por una activación deficiente de glucoquinasa, o que puedan ser tratados mediante una activación de glucoquinasa, tal como los discutidos más adelante.

Esta invención también proporciona compuestos de Fórmula I para su uso en terapia.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para uso como activador de glucoquinasa.

Esta invención proporciona además kits para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno que se caracteriza por una activación deficiente de glucoquinasa, comprendiendo dichos kits un compuesto de Fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un recipiente, y opcionalmente un panfleto o etiqueta que indique un tratamiento. Los kits pueden comprender además un segundo compuesto o formulación que comprenda un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

Esta invención incluye además métodos de preparación, métodos de separación y métodos de purificación de los compuestos de esta invención.

Otras ventajas adicionales y nuevas características de esta invención serán presentadas en parte a continuación en la descripción, y en parte resultarán evidentes para los especialistas tras examinar la especificación siguiente, o pueden ser adquiridas a partir de la práctica de la invención. Las ventajas de la invención pueden descubrirse y alcanzarse por medio de los instrumentos, combinaciones, composiciones y métodos destacados en particular en las reivindicaciones anexas.

Descripción detallada de la invención

Se hará ahora referencia de forma detallada a determinadas realizaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas acompañantes. Aunque la invención se describirá en conexión a las realizaciones presentadas, debe entenderse que no pretenden limitar la invención a dichas realizaciones.

Definiciones

El término "alquilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de entre uno y doce átomos de carbono, donde el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes como los descritos a continuación.

Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, aunque sin limitación, metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, y otros similares.

En determinadas realizaciones, el término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada de entre uno y seis átomos de carbono, donde el radical alquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes como los descritos a continuación.

El término "alquileo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de entre uno y doce átomos de carbono, donde el radical alquileo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y otros similares.

En determinadas realizaciones, el término "alquileo" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal o ramificado de entre uno y cuatro átomos de carbono, donde el radical alquileo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término "alqueno" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de entre dos y doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace carbono-carbono sp^2 , donde el radical alqueno puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, etileno o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-buten-1-ilo, 1-buten-2-ilo, y otros similares.

En determinadas realizaciones, el término "alqueno" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada de entre dos y seis átomos de carbono con al menos una insaturación, donde el radical alqueno puede estar sustituido opcionalmente de forma independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans".

El término "alqueno" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado de entre dos y doce carbonos que contiene al menos un doble enlace, donde el radical de alqueno puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, etenileno, propenileno, y otros similares.

El término "alqueno" incluye un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado de entre dos y cuatro carbonos que contiene al menos un doble enlace, donde el radical de alqueno puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

El término "alquino" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de entre dos y doce átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un enlace triple carbono-carbono sp , donde el radical alquino puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$), propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) y otros similares.

En determinadas realizaciones, el término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de entre dos y seis átomos de carbono con al menos un enlace triple carbono-carbono sp .

El término "alquino" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado que contiene al menos un enlace triple, donde el radical alquino puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, etinileno, propinileno, y otros similares.

En determinadas realizaciones, el término "alquino" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente lineal o ramificado de entre dos y cuatro carbonos que contiene al menos un enlace triple.

Los términos "cicloalquilo", "carbociclo", "carbocicilo" y "anillo carbocíclico" se usan de manera intercambiable y se refieren a un radical de hidrocarburo cíclico saturado o parcialmente insaturado que tiene entre tres y doce átomos de carbono. El término "cicloalquilo" incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (p.ej., bicíclicas y tricíclicas), donde las estructuras policíclicas incluyen opcionalmente un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado fusionado a un anillo de cicloalquilo o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado o aromático. Los

ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, y otros similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen aquellos que tienen de 7 a 12 átomos en el anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema de biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ó [6,6], o como sistemas de puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, y biciclo[3.2.2]nonano. El cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

"Arilo" tal como se usa en la presente memoria significa un radical de hidrocarburo aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o a un anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin limitación, radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, y otros similares. Los grupos arilos pueden estar sustituidos opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria.

Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" tal como se usan en la presente memoria se usan de forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 12 átomos de anillo, en el que al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo C el resto de átomos de anillo, donde uno o más átomos de anillo pueden estar sustituidos opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes descritos más adelante. El radical puede ser un radical carbonado o un radical de heteroátomo. El término "heterociclo" incluye heterocicloalcoxi. "Heterociclilo" también incluye radicales en los que los radicales de heterociclo están fusionados a un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, aunque sin limitación, ureas de pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pitrolinilo, indolinilo, 2H-pirranilo, 4H-pirranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolínilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolínilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil quinolizínilo y N-piridilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar unido a C o unido a N, cuando dicha opción sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (unido a N) o imidazol-3-ilo (unido a C). Ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono de anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son el isoindolin-1,3-dionilo y el 1,1-dioxo-tiomorfolínilo. Los grupos de heterociclo de la presente memoria están sin sustituir o, según se especifique, están sustituidos en una o más posiciones sustituibles con varios de los grupos descritos en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, el término "heterociclo" incluye heterociclos de puente.

El término "heteroarilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros, e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-12 átomos, que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de manera independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los restos espiro también se incluyen dentro del alcance de esta definición. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente de manera independiente en una o más posiciones sustituibles con uno o más sustituyentes descritos en la presente memoria. Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo incluyen tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, tiazolo[5,4-b]piridinilo, tiazolo[5,4-b]pirazinilo y tiazolo[5,4-e][1,2,4]triazina.

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

A modo de ejemplo, y no de limitación, los heterociclos y heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina.

De forma aún más habitual, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

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

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

- 5 Tal como se usan en la presente memoria, los términos "compuestos de esta invención", "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen compuestos de Fórmula I y sus tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos y sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables.

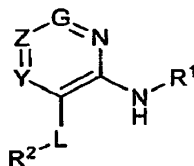
- 10 En general, los diversos restos o grupos funcionales de los compuestos de esta invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes adecuados para los propósitos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, oxo, halógeno, CN, nitro, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, azido, $V_n\text{-NR}''\text{SO}_2\text{R}'$, $V_n\text{-SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $V_n\text{-C(=O)R}'$, $V_n\text{-C(=O)OR}'$, $V_n\text{-OC(O)R}'$, $V_n\text{-NR}''\text{C(=O)OR}'$, $V_n\text{-NR}''\text{C(=O)R}'$, $V_n\text{-C(=O)NR}'\text{R}''$, $V_n\text{-NR}'\text{R}''$, $V_n\text{-NR}''\text{C(=O)N}'\text{R}'''$, $V_n\text{-OR}'$, $V_n\text{-SR}'$, $V_n\text{-S(O)R}'$, $V_n\text{-S(O)}_2\text{R}'$, alquilo, alquenilo, alquinilo, $V_n\text{-cicloalquilo}$, $V_n\text{-heterociclilo}$, $V_n\text{-arilo}$ y $V_n\text{-heteroarilo}$, donde R' , R'' y R''' son de manera independiente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo.

Debe entenderse que en los casos en los que se usen dos o más radicales en sucesión para definir un sustituyente unido a una estructura, el radical nombrado en primer lugar se considera que es el terminal mientras que el radical nombrado en último lugar se considera que es el unido a la estructura en cuestión. Así, por ejemplo, un radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión a través del grupo alquilo.

20 Activadores de glucoquinasa

La presente invención proporciona compuestos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos que se caracterizan por una activación deficiente de glucoquinasa o que pueden ser tratados mediante la activación de glucoquinasa.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de Fórmula I



25

I

y sus tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos y sales, donde:

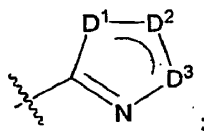
L es O, S, C(=O) ó CHR¹⁴;

Y es N ó CR⁴;

Z es N ó CR³, donde al menos uno de G o Z no es N;

30 G es N ó CR¹¹;

R¹ es un anillo de heteroarilo representado por la fórmula



D¹ es S, O ó N;

D² es N ó CR¹²;

35 D³ es S, O ó CR¹³;

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente

insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, O(CH₂)_nC(=O)OR⁶, O(CH₂)_nC(=O)NR⁶R⁷, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶ y S(O)₂R⁶, y donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, V_n-cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸ y V_n-S(O)₂R⁸;

R³ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, OC(=O)NR⁶R⁷, OC(=S)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ ó S(O)₂NR⁶R⁷, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸ y V_n-S(O)₂NR⁸R⁹;

R⁴ es H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CHF₂ ó CH₂F;

R⁶ y R⁷ son de manera independiente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo o V_n-heteroarilo, donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre CF₃, oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado [sustituido opcionalmente con C(O)(alquilo 1-6C), alquilo-(1-6C) o (alquilo 1-6C)OH], V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸, V_n-S(O)₂NR⁸R⁹ y (alquilo-C₁-C₆)OH;

o R⁶ y R⁷ junto a los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de forma independiente entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆;

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son de manera independiente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-OR^a, V_n-NR^aR^b, V_n-C(=O)OR^a, V_n-C(=O)NR^aR^b y V_n-NR^aC(=O)R^b,

o R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-OR^a y V_n-CN,

o R⁹ y R¹⁰ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-OR^a y V_n-CN;

R¹¹ es H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CHF₂, CH₂F, OH, O-(alquilo C₁-C₄) ó NH₂;

R¹² y R¹³ son de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, CH₂-heterociclilo, arilo, heteroarilo, (1-3C alquil)heteroarilo, (CH₂)_n(CR^xR^y)C(O)NR⁸R⁹, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, -V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)-heterociclo [sustituido opcionalmente con O-(alquilo C₁-C₆)], SR^a, SO₂R^f, SO₂NR^cR^e, C(O)(alquilo C₁-C₆)NR^cR^d, C(O)(alquilo C₁-C₆)OR^c, C(O)CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)CHR^gNHC(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)CH₂OC(=O)(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente saturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente saturado, V_n-arilo y V_n-heteroarilo, donde dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más oxo,

o R^{12} y R^{13} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado y parcialmente saturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado y parcialmente saturado, arilo, heteroarilo, oxo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(-O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$, $S(O)_2R^6$ y $SO_2NR^6R^7$, donde dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo;

R^{14} es H, metilo, etilo u OH;

R^a y R^b son de forma independiente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo ó V_n -heteroarilo, donde dicho alquilo, alqueno, alquino, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más OH;

cada uno de R^c , R^e y R^g es de manera independiente H ó alquilo C_1-C_6 ;

R^d es H, alquilo C_1-C_6 ó $C(O)O$ (alquilo C_1-C_6);

R^f es alquilo C_1-C_6 ó (alquilo C_1-C_6) NH_2 ;

R^x es H ó alquilo C_1-C_6 ;

R^y es H, alquilo C_1-C_6 u $-O$ (alquilo C_1-C_6);

V es alquileno que tiene entre 1 y 12 carbonos, o alquenileno o alquinileno con entre 2 y 12 carbonos, donde dicho alquileno, alquenileno o alquinileno están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, OR^8 , $C(=O)OR^8$, $OC(=O)R^8$, $C(=O)NR^8R^9$, NR^8R^9 , (alquilo C_1-C_6) NR^8R^9 ; y $NR^8C(=O)R^9$; y

n es 0 ó 1.

En determinadas realizaciones, R^6 y R^7 están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)R^8$, $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, V_n-SR^8 , $V_n-S(O)R^8$, $V_n-S(O)_2R^8$ y $V_n-S(O)_2NR^8R^9$.

En determinadas realizaciones, R^{12} y R^{13} son de manera independiente H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado y parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$ ó $S(O)_2R^6$, donde dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo, donde dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más oxo.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, G es R^{11} .

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, R^{11} es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, Y es N.

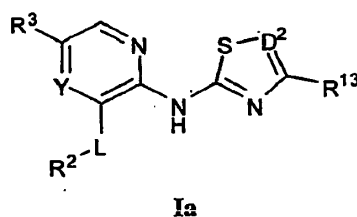
En otras realizaciones, Y es CR^4 . En determinadas realizaciones, R^4 es H.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, L es O.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, L es S.

En determinadas realizaciones de los compuestos de Fórmula I, L es CHR^{14} . En determinadas realizaciones, R^{14} es H.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos que tienen la Fórmula Ia:



y sus tautómeros, enantiómeros resueltos, diastereómeros resueltos, mezclas racémicas, solvatos y sales, donde:

L es O, S ó CH₂;

Y es N ó CH;

5 D² es N ó CR¹²;

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)OH, heterociclilo C₁-C₆, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, C(=O)NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, C(O)CH₂NH₂ y C(O)CH₂NR^aR^b;

R³ es H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, OR⁶ ó SR⁶, donde dicho alquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸ y V_n-NR⁸R⁹;

15 R⁶ y R⁷ son de forma independiente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo ó V_n-heteroarilo, donde dichas porciones de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado [sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo C₁-C₆) o (alquilo C₁-C₆)OH], arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁸, C(=O)R⁸, C(=O)OR⁸, C(=O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸C(=O)R⁹ ó (alquilo C₁-C₆)OH,

20 ó R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de forma independiente entre N, O ó S;

25 R⁸, R⁹ y R¹⁰ son de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, o un heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, donde dicho alquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, OR^a, NR^aR^b, C(=O)OR^a y C(=O)NR^aR^b,

ó R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado;

30 ó R⁹ y R¹⁰ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado;

R¹² es H ó alquilo C₁-C₆;

35 R¹³ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado y parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado, CH₂-heterociclilo, arilo, heteroarilo, (alquilo 1-3C)heteroarilo ó (CH₂)_n(CR^xR^y)C(O)NR⁸R⁹, donde dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, CH₂-heterociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo y (alquilo 1-3C)heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre oxo, F, Cl, CF₃, CN, OR⁸, C(=O)OR⁸, C(=O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)-heterociclo [sustituido opcionalmente con O-(alquilo C₁-C₆) u oxo], SR^a, SO₂R^f, SO₂NR^cR^e, C(O)(alquilo C₁-C₆)NR^cR^d, C(O)(alquilo C₁-C₆)OR^c, C(O)CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)CHR⁹NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)CH₂OC(=O)(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, heterociclo de 5-6 miembros (sustituido opcionalmente con oxo) y arilo,

40 o R¹² y R¹³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heteroarilo;

R^a y R^b son de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente saturado;

cada uno de R^c, R^e y R^f es de manera independiente H ó alquilo C₁-C₆;

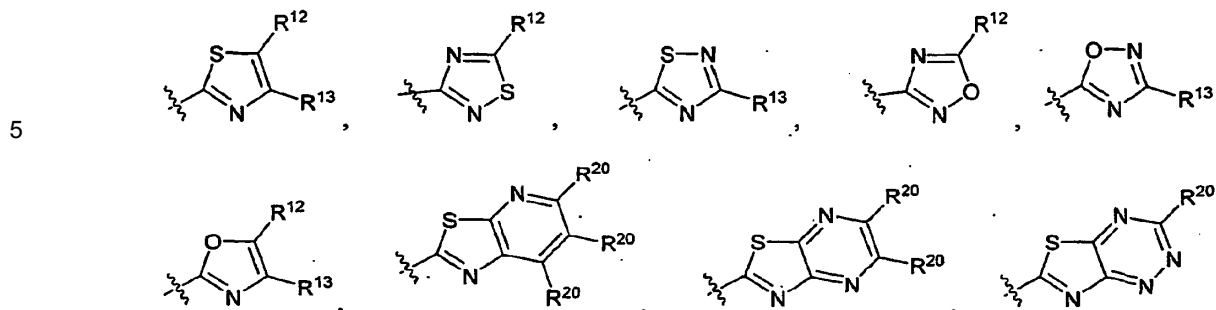
R^d es H, alquilo C₁-C₆ ó C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R^f es alquilo C₁-C₆ ó (alquilo C₁-C₆)NH₂;

V es alquileno que tiene entre 1 y 4 carbonos, o alquenileno que tiene entre 2 y 4 carbonos, donde dicho alquileno y alquenileno están sustituidos opcionalmente con alquilo C₁-C₆, O(alquilo C₁-C₆) ó (alquilo C₁-C₆)NR^cR^e; y

n es 0 ó 1.

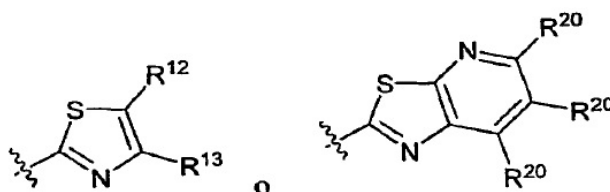
Los ejemplos de realizaciones de R¹ incluyen, aunque sin limitación, anillos de heteroarilo seleccionados entre



10 donde R²⁰ es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ ó SO₂NR⁶R⁷, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n-cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado y parcialmente insaturado, V_n-arilo y V_n-heteroarilo,

y cada R²⁰ es independiente del otro.

15 En determinadas realizaciones, R¹ es



donde R¹² y R¹³ son tal como se define en la presente memoria.

En realizaciones particulares, R²⁰ es H.

En otras realizaciones, R¹ es



En determinadas realizaciones, R¹² y R¹³ se seleccionan de forma independiente entre H, alquilo o cicloalquilo, donde dicho alquilo y cicloalquilo están sustituidos opcionalmente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones R¹² y R¹³ se seleccionan de manera independiente entre H, metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, CH₂CH₂COOMe, CH₂COOH y CH₂CH₂COOH.

25 En determinadas realizaciones, R¹² es H ó alquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones, R¹² es H.

30 En otras realizaciones, R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterociclilo, CH₂-heterociclilo, arilo, heteroarilo, (alquilo 1-3C)heteroarilo ó (CH₂)_m(CR^xR^y)C(O)NR⁸R⁹, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, CH₂-heterociclilo, arilo, heteroarilo y (alquilo 1-3C)heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de manera independiente entre oxo, F, Cl, CF₃, CN, OR⁸, C(=O)OR⁸, C(=O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)-heterociclo [sustituido opcionalmente con O-(alquilo C₁-C₆), SR^a, SO₂R^f, SO₂NR^cR^e, C(O)(alquilo C₁-C₆)NR^cR^d, C(O)(alquilo C₁-C₆)OR^c, C(O)CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)CHR⁹NHC(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)CH₂OC(=O)(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆ (sustituido opcionalmente con oxo), y arilo.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones R^{13} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} , cloro(alquilo C_{1-6}), CF_3 , (3-6C)cicloalquilo, (alquilo C_{1-6})CN, (alquilo C_{1-6}) CO_2R^8 , (alquilo C_{1-6}) SR^a , (alquilo C_{1-6}) SO_2R^f , (alquilo C_{1-6})arilo, (alquilo C_{1-6}) OR^8 , (alquilo C_{1-6}) NR^8R^9 , $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NR^8R^9$, $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NH-N=CHNR^8R^9$, (alquilo C_{1-6})C(O)-heterociclilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C_{1-6})hetAr¹, $CH_2(CR^xR^y)C(O)OR^8$, $CH_2(CR^xR^y)C(O)$ heterociclilo [sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados entre O-(alquilo C_{1-6}) y oxo], $CH_2CH(CO_2H)-CH_2CH_2NHR^a$, hetCyc¹ y $CH_2hetCyc^2$, donde:

R^x y R^y son de forma independiente H, metilo u OMe,

n es 0 ó 1,

hetCyc¹ es un anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_{1-6} , C(O)(alquilo C_{1-6}), (alquilo C_{1-6})OH, C(O)O(alquilo C_{1-6}), C(O)(alquilo C_{1-6}) NR^cR^d , C(O)(alquilo C_{1-6}) OR^c , C(O)CH₂C(O)(alquilo C_{1-6}), C(O) NR^aR^b , $SO_2NR^cR^e$, SO_2R^f , C(=O)CHR⁹NHC(=O)(alquilo C_{1-6}) y C(=O)CH₂OC(=O)(alquilo C_{1-6}).

hetCyc² es un anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_{1-6} , C(O)(alquilo C_{1-6}), C(O)O(alquilo C_{1-6}) y oxo, y

hetAr¹ es un anillo de heteroarilo sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6} , OH o CF_3 ,

y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f son tal como se definen en la presente memoria.

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por alquilo C_{1-6} incluyen metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y butilo.

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por cloro(alquilo C_{1-6}) incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo cloro. Un ejemplo particular es CH_2Cl .

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (3-6C)cicloalquilo incluyen cicloalquilo y ciclohexilo.

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6})CN incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo nitrilo. Un ejemplo particular es CH_2CN .

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6}) CO_2R^8 incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo CO_2R^8 . En determinadas realizaciones, R^8 es H ó alquilo C_{1-6} . Los valores particulares de R^{13} incluyen $CH_2CH_2CO_2H$, $CH_2CH_2CO_2Me$, CH_2CO_2H , $C(CH_3)_2CO_2H$, $CH_2C(CH_3)_2CO_2H$ y $C(CH_3)_2CH_2CO_2H$.

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6}) SR^a incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo SR^a . En determinadas realizaciones, R^8 es alquilo C_{1-6} , arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen anillos de 5 miembros que tienen 1-3 átomos seleccionados de forma independiente entre N y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O). En determinadas realizaciones, el heteroarilo está sustituido con alquilo C_{1-6} . Los valores particulares de R^{12} y R^{13} cuando están representados por (alquilo C_{1-6}) SR^a incluyen CH_2CH_2SMe , CH_2SPh y CH_2-S -(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo).

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6}) SO_2R^f incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo SO_2R^f . En determinadas realizaciones, R^f es (alquilo C_{1-6}). Los valores particulares de R^{12} y R^{13} incluyen $CH_2CH_2SO_2Me$.

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6})arilo incluyen CH_2Ph y CH_2CH_2Ph .

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6}) OR^8 incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo OR^8 . En determinadas realizaciones, R^8 es arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen anillos de 5 miembros que tienen 1-3 átomos seleccionados de forma independiente entre N y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O). En determinadas realizaciones, el anillo heteroarilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_{1-6} y CF_3 . Los valores particulares de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6}) OR^8 incluyen CH_2OPh y CH_2O -(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-ilo).

Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_{1-6}) NR^8R^9 incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo NR^8R^9 . En determinadas realizaciones, R^8 es H o metilo y R^9 es arilo o heteroarilo. Los ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen anillos de 5 miembros que tienen 1-3 átomos seleccionados de forma independiente entre N y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O). En determinadas realizaciones, el anillo de heteroarilo está sustituido con alquilo C_{1-6} . Los valores particulares de R^{12} y R^{13} cuando están representados por (alquilo C_{1-6}) NR^8R^9 incluyen CH_2NPh y CH_2NH -(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo).

En determinadas realizaciones, R^{13} es un grupo alquilo que está sustituido con dos o tres grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_1-C_6 , $O(\text{alquilo } C_1-C_6)$ y NR^8R^9 . En una realización, R^{12} y R^{13} pueden representarse mediante la fórmula $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NR^8R^9$ donde R^x y R^y son de forma independiente H, Me u OMe y n es 0 ó 1.

- 5 Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NR^8R^9$ incluyen grupos en los que R^8 y R^9 son de forma independiente H o (alquilo C_1-C_6), y R^x y R^y son H. Los valores particulares incluyen $CH_2CH_2C(O)NHMe$, $CH_2CH_2C(O)NMe_2$, $CH_2C(O)NHMe$ y $CH_2C(O)NMe_2$.

- Ejemplos adicionales de R^{13} cuando está representado por $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NR^8R^9$ incluyen grupos en los que R^8 es H ó Me, R^9 es (alquilo C_1-C_6)OH ó (alquilo C_1-C_6)O(alquilo C_1-C_6), R^x es H ó Me, y R^y es H, Me ó OMe. Los valores particulares incluyen $CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2OMe$, $CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OMe$, $CH_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)_2C(O)NHCH_2CH_2OH$, $CH_2C(CH_3)(OMe)C(O)NHCH_2CH_2OH$ y $CH_2C(CH_3)(OMe)C(O)NHCH_2CH_2OMe$.
- 10

- Otros ejemplos adicionales de R^{13} cuando está representado por $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NR^8R^9$ incluyen grupos en los que R^x y R^y son H, R^8 es H ó Me, y R^9 es (alquilo C_1-C_6) NR^aR^b . En determinadas realizaciones, R^a y R^b son de forma independiente H ó alquilo C_1-C_6 . Los valores particulares incluyen $CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NMe_2$ y $CH_2C(O)NHCH_2CH_2NMe_2$.
- 15

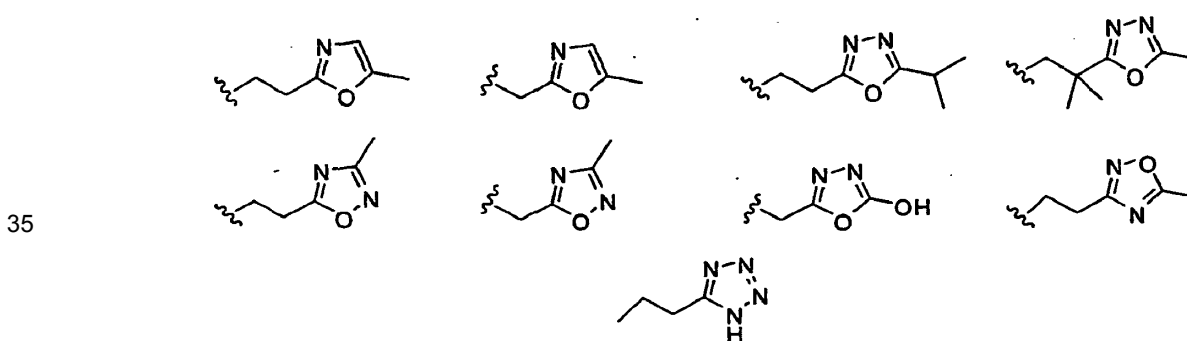
Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NH-N=CHNR^aR^b$ incluyen grupos en los que R^a y R^b son de forma independiente H ó alquilo C_1-C_6 . Los valores particulares incluyen $CH_2C(CH_3)(OMe)C(O)NH-N=CHNMe_2$.

- 20 Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_1-C_6)C(O)-heterociclilo incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un resto C(O)-heterociclilo. En determinadas realizaciones, el heterociclilo es un anillo de 5-6 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo un anillo de pirrolidinilo. Los valores particulares incluyen $CH_2CH_2C(O)(\text{pirrolidin-1-ilo})$ y $CH_2C(O)(\text{pirrolidin-1-ilo})$.

Un ejemplo de R^{13} cuando está representado por arilo es un grupo fenilo.

- 25 Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por heteroarilo incluyen anillos de heteroarilo de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos seleccionados de forma independiente entre N y S. Los valores particulares incluyen piridilo y tienilo.

- Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_1-C_6)hetAr¹ incluyen grupos alquilo en los que uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado por un grupo hetAr¹. En determinadas realizaciones, hetAr¹ es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 2-4 átomos seleccionados de forma independiente entre N y O (siempre que el anillo no tenga un enlace O-O). Los ejemplos incluyen anillos de oxazolilo, oxadiazolilo y tetrazolilo. En determinadas realizaciones, hetAr¹ está sustituido con alquilo C_1-C_6 u OH. Los valores particulares de R^{13} cuando está representado por (alquilo C_1-C_6)hetAr¹ incluyen las estructuras:
- 30



Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por $CH_2(CR^xR^y)C(O)OR^8$ incluyen grupos en los que R^8 es H ó alquilo C_1-C_6 . Los valores particulares incluyen $CH_2C(CH_2)(OMe)CO_2Me$ y $CH_2C(CH_2)(OMe)CO_2H$.

- 40 Los ejemplos de R^{13} cuando están representados por $CH_2(CR^xR^y)C(O)$ heterociclilo incluyen grupos en los que el heterociclilo es un heterociclilo de 5 miembros que tiene al menos un nitrógeno, por ejemplo pirrolidinilo. En determinadas realizaciones el heterociclilo está sustituido con O-(alquilo C_1-C_6). Los valores particulares incluyen $CH_2C(CH_2)(OMe)C(O)(\text{pirrolidin-1-ilo})$ y $CH_2C(CH_2)(OMe)C(O)-(3\text{-metoxipirrolidin-1-ilo})$.

- Los ejemplos de R^{13} cuando están representados por $CH_2CH(CO_2H)-CH_2CH_2NHR^8$ incluyen grupos en los que R^8 es H ó alquilo C_1-C_6 . Los valores particulares incluyen $CH_2CH(CO_2H)-CH_2CH_2NH_2$ y $CH_2CH(CO_2H)-CH_2CH_2NHCO_2$ -(t-butilo).
- 45

Los ejemplos de R¹³ cuando está representado por hetCyc¹ incluyen grupos en los que hetCyc¹ es un anillo de 5-6 miembros que tiene un átomo seleccionado entre N y O.

Un ejemplo de realización de hetCyc¹ es tetrahidrofuranilo.

Otros ejemplos de realizaciones de hetCyc¹ incluyen anillos de piperidinilo y pirrolidinilo.

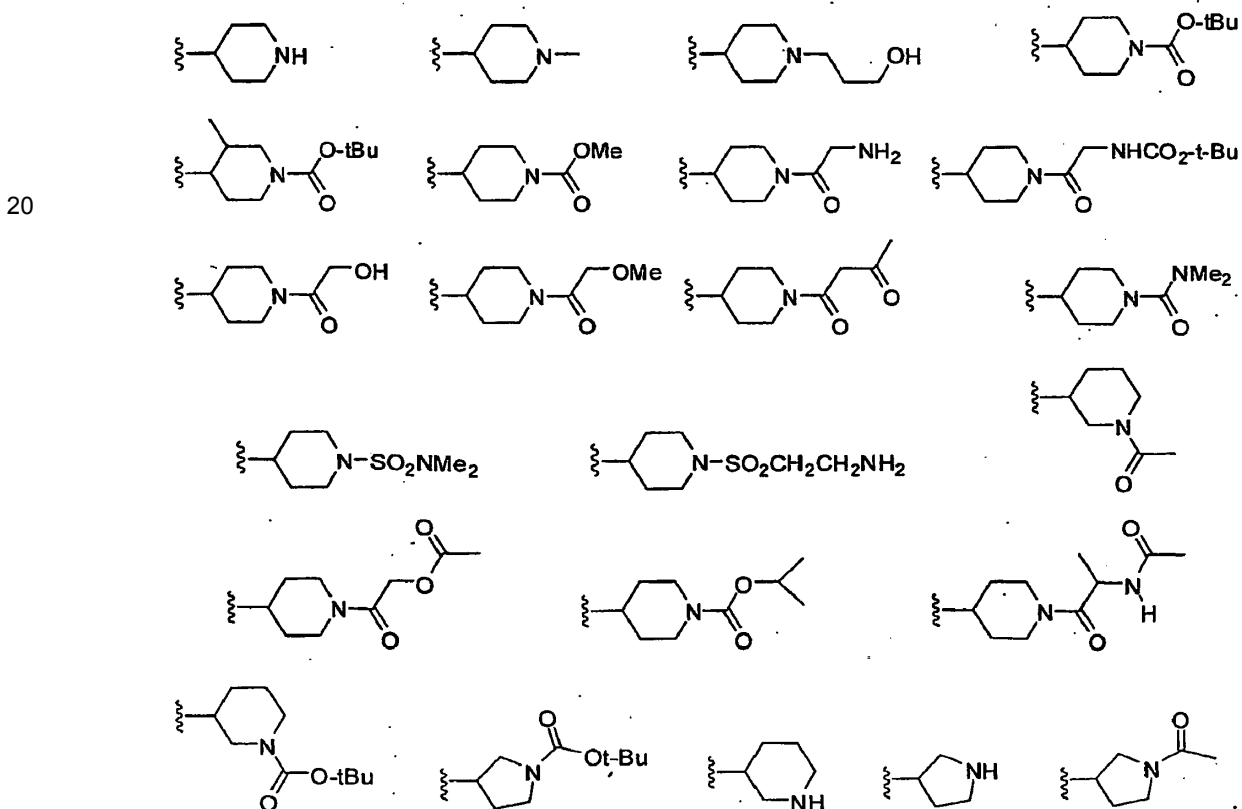
- 5 En determinadas realizaciones, hetCyc¹ está C-ligado, es decir, hetCyc¹ está unido a R¹ a través de un átomo de carbono del anillo hetCyc¹.

10 En determinadas realizaciones, hetCyc¹ es un anillo de piperidinilo o pirrolidinilo sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, C(O)(alquilo C₁-C₆), (alquilo C₁-C₆)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₆), C(O)(alquilo C₁-C₆)NR^cR^d, C(O)(alquilo C₁-C₆)OR^c, C(O)CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)NR^aR^b, SO₂NR^cR^e y SO₂R^f.

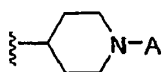
15 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, hetCyc¹ es un anillo de piperidinilo o pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre metilo, C(O)(alquilo C₁-C₆), (alquilo C₁-C₆)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₆), C(O)(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), C(O)(alquilo C₁-C₆)NH(alquilo C₁-C₆), C(O)(alquilo C₁-C₆)NHCO₂(alquilo C₁-C₆), C(O)(alquilo C₁-C₆)OH, C(O)CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₆), C(O)N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂NH₂, SO₂NMe₂, SO₂Me, SO₂(alquilo C₂-C₆)NH₂, C(=O)CHR⁸NHC(=O)(alquilo C₁-C₆); y C(=O)CH₂OC(=O)(alquilo C₁-C₆).

En determinadas realizaciones, el sustituyente está en el átomo de N de hetCyc¹.

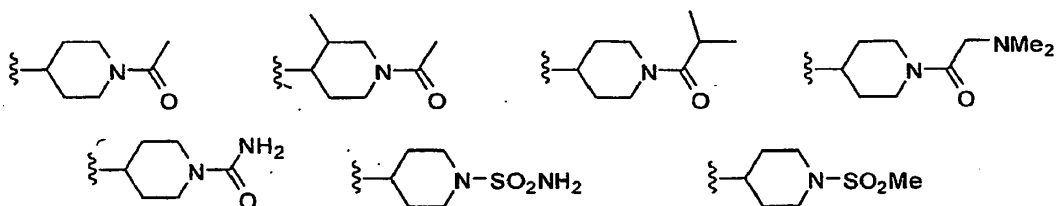
Los valores particulares de R¹³ cuando está representado por hetCyc¹ incluyen las estructuras:



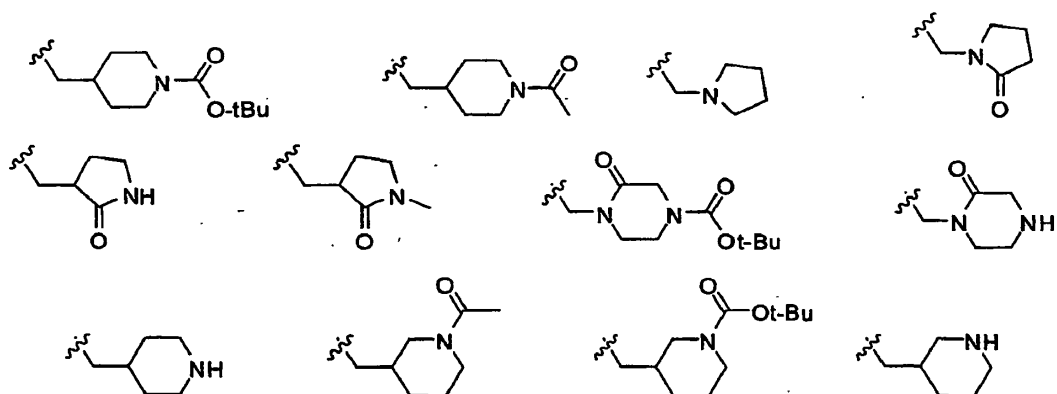
- 25 En una realización particular de la Fórmula I, hetCyc¹ tiene la fórmula



donde A es C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(=O)NMe₁, CO₂Me ó SO₂NH₂, donde uno cualquiera de los átomos de carbono de hetCyc¹ está sustituido opcionalmente con metilo. Los valores particulares de hetCyc¹ incluyen las fórmulas:



5 Los ejemplos de R^{13} cuando está representado por $CH_2hetCyc^2$ incluyen grupos en los que $hetCyc^2$ es un anillo de 5-6 miembros que tiene uno o dos átomos de nitrógeno. Los ejemplos incluyen grupos piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo. En determinadas realizaciones, $hetCyc^2$ está sustituido con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_1-C_6 , $C(O)$ (alquilo C_1-C_6), $C(O)O$ (alquilo C_1-C_6), y oxo. Los valores particulares de R^{13} cuando está representado por $CH_2hetCyc^2$ incluyen las estructuras:

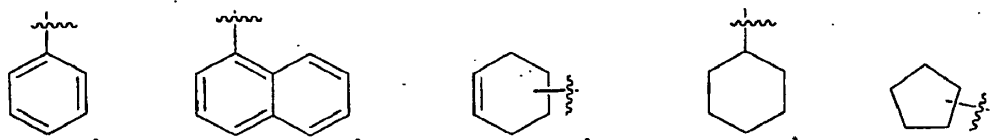


10

En determinadas realizaciones, R^{12} es H.

15 En determinadas realizaciones de la Fórmula I, R^2 incluye, aunque sin limitación, un arilo, un anillo de cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado seleccionado entre fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-tetrahidronaftalenilo, 2-tetrahidronaftalenilo, 3-tetrahidronaftalenilo, 4-tetrahidronaftalenilo, 5-tetrahidronaftalenilo, 6-tetrahidronaftalenilo, 7-tetrahidronaftalenilo, 8-tetrahidronaftalenilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexenilo y las formas sustituidas de los mismos.

En determinadas realizaciones, R^2 se selecciona entre



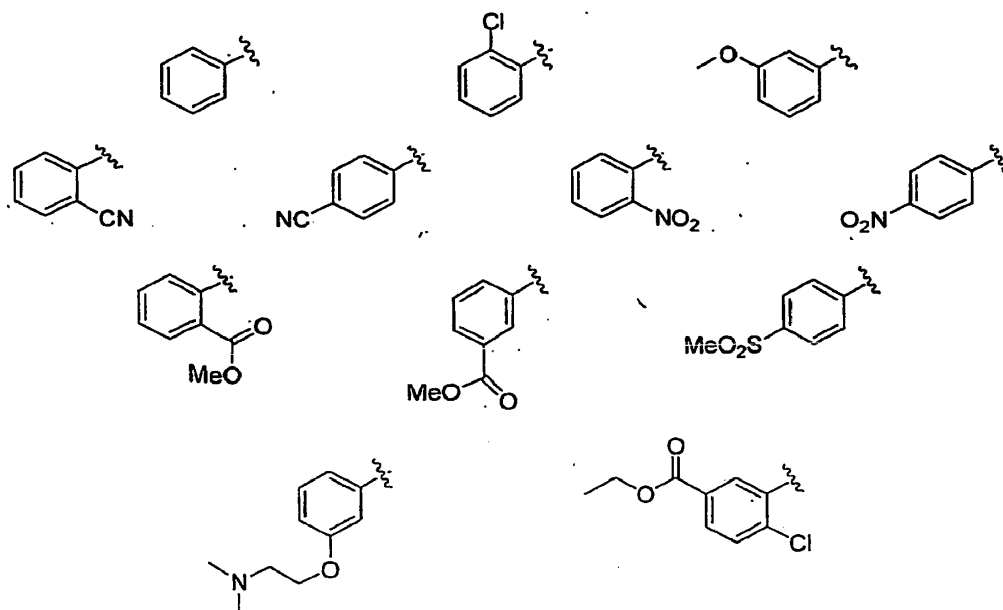
20 donde R^2 está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^{20a} , donde R^{20a} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo saturado o parcialmente saturado, heterociclilo saturado o parcialmente saturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$, $S(O)_2R^6$ y $SO_2NR^6R^7$.

25 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R^2 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, CN, alquilo, NO_2 , SO_2R^6 , OR^6 , $C(=O)OR^6$ y $NR^6C(=O)R^7$, donde dicho alquilo está sustituido opcionalmente con $Y_n-NR^8R^9$, $V_n-C(=O)OR^8$ ó $V_n-OC(=O)R^8$.

30 En otras realizaciones, R^2 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, CN, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , NO_2 , $-SO_2$ (alquilo C_1-C_6), OH, $-O$ (alquilo C_1-C_6), $-CO_2H$, $-CO_2$ (alquilo C_1-C_6), $-C(O)$ heterociclilo [sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6], heterociclilo y $-C(O)NR^8R^9$. En determinadas realizaciones, R^8 es H ó alquilo C_1-C_6 y R^9 es H ó alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con NH_2 , NH (alquilo C_1-C_6) ó N (alquilo C_1-C_6). Los ejemplos del grupo heterociclo para el sustituyente de $C(O)$ heterociclilo de R^2 incluyen anillos heterocíclicos de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos seleccionados entre N y O (por ejemplo, morfolinilo).

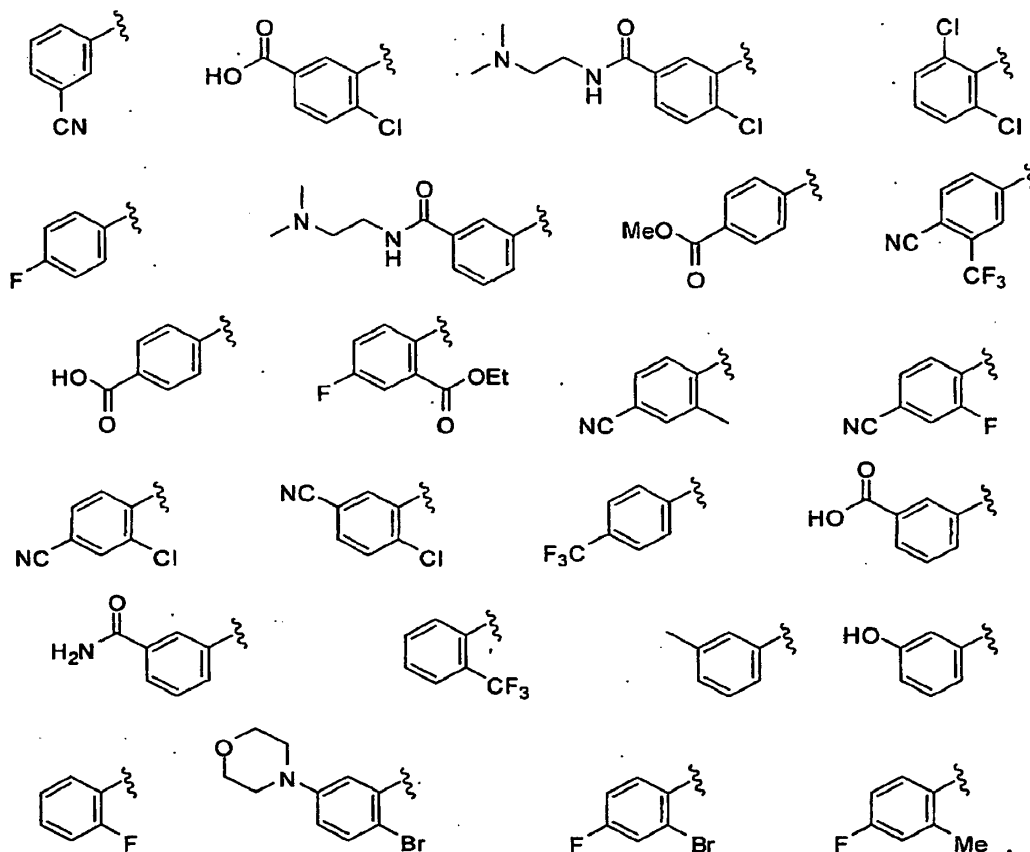
35 En realizaciones particulares de la Fórmula I, R^2 es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, CN, CF_3 , NO_2 , SO_2Me , OMe, OH, CO_2H , CO_2Me , CO_2Et , $C(O)NHCH_2CH_2NMe_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)$ (4-metilpiperazinilo), y morfolinilo.

Los ejemplos de realizaciones de R^2 incluyen, aunque sin limitación, las estructuras:



5

Otros ejemplos de realizaciones de R_2 incluyen las estructuras:



10

Los ejemplos de realizaciones de R^2 incluyen además, aunque sin limitación, heteroarilo y anillos heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados seleccionados entre 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 8-quinolinilo, 2-quinoxalinilo, 3-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, 4-benzo[d]tiazolilo, 5-benzo[d]tiazolilo, 6-benzo[d]tiazolilo, 7-benzo[d]tiazolilo, 2-1H-benzo[d]imidazolilo, 1H-benzo[d]imidazol-4-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-6-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-7-ilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 5-tetrahydroquinolinilo, 6-tetrahydroquinolinilo, 7-tetrahydroquinolinilo, 8-tetrahydroquinolinilo, 5-tetrahydroisoquinolinilo, 6-tetrahydroisoquinolinilo, 7-tetrahydroisoquinolinilo, 8-tetrahydroisoquinolinilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo,

15

20

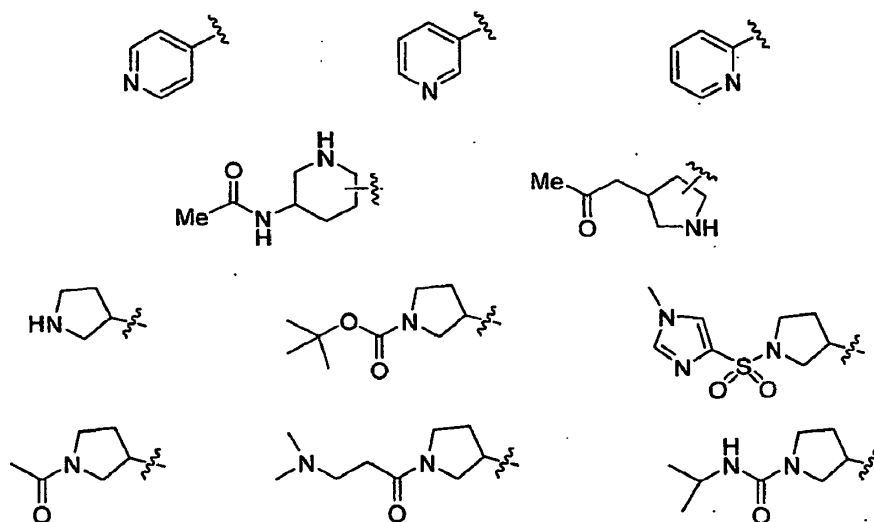
4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, 4-pirrolinilo, 5-pirrolinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 5-piperidinilo, 6-piperidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 4-pirrolidinilo, 5-pirrolidinilo, y las formas sustituidas de los mismos.

5 En otras realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 2-imidazolilo y 4-imidazolilo. En determinadas realizaciones, R^2 es un anillo heteroarilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_1-C_6 , CO_2 (alquilo C_1-C_6), $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6), $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) N (di-alquil C_1-C_6) ó (alquil C_1-C_6) OH .

10 En otras realizaciones, R^2 es un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene de 1 a 2 átomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N y S .

15 En otras realizaciones, R^2 es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo un anillo de pirrolidinilo. En determinadas realizaciones, el anillo heterocíclico está sustituido con CO_2 -(alquilo C_1-C_6), $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6), $C(O)CH_2N$ (alquilo C_1-C_6) $_2$, $C(O)$ (alquilo C_1-C_6) CO_2H ó SO_2 -(heteroarilo), donde dicho heteroarilo del grupo SO_2 -heteroarilo es un anillo de 5 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 .

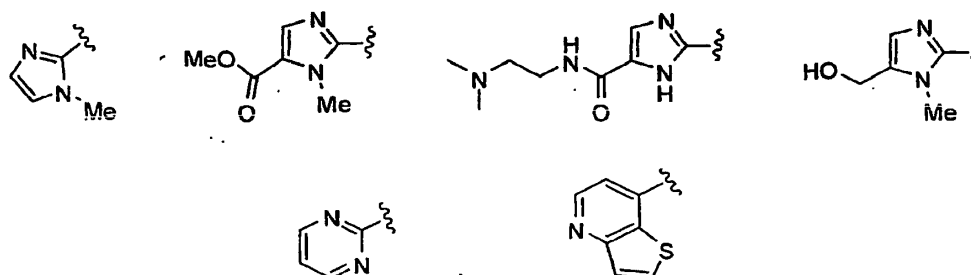
Por ejemplo, en determinadas realizaciones R^2 se selecciona entre las estructuras:



20

y las formas sustituidas de las mismas.

Otros ejemplos de realizaciones de R^2 cuando está representado por un anillo de heteroarilo incluyen las estructuras:



25

En determinadas realizaciones de la Fórmula I, Z es N .

En otras realizaciones de la Fórmula I, Z es CR^3 .

En una determinada realización, R^3 se selecciona entre halógeno, $C(=O)R^6$, SR^6 , OR^6 , heteroarilo, alquilo o alquenilo, donde dicho heteroarilo, alquilo y alquenilo están sustituidos opcionalmente.

30 En otras realizaciones, R^3 es H , Br , Cl , SR^6 , OR^6 , arilo, heteroarilo ó alquilo C_1-C_6 , donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con Cl y dicho alquilo está sustituido opcionalmente con $C(O)OR^8$, NR^8R^9 u OR^8 .

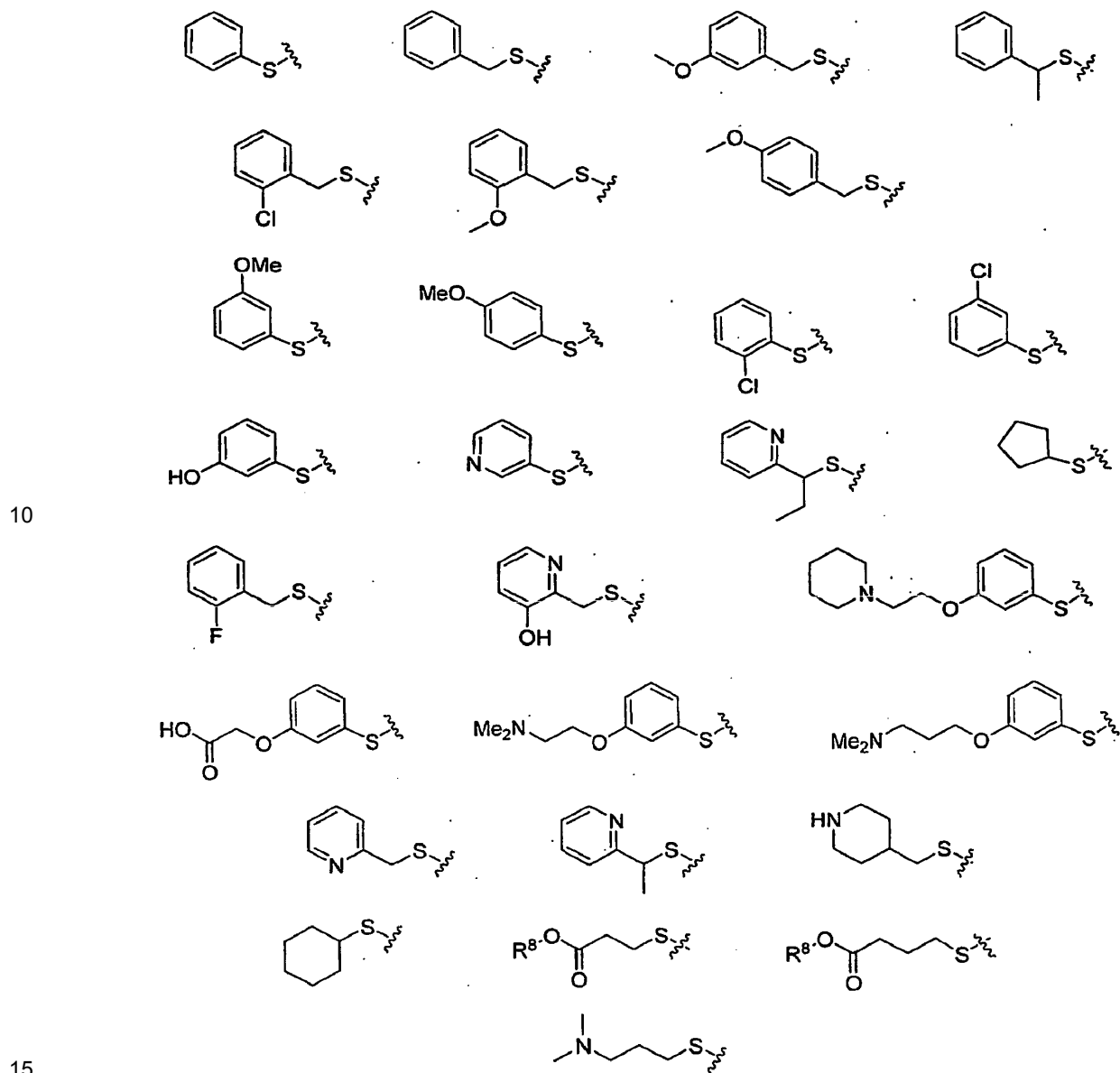
En determinadas realizaciones, R^3 incluye Br , Cl y $C(=O)H$.

En determinadas realizaciones, R³ es H.

En determinadas realizaciones, R³ es Br.

En determinadas realizaciones, R³ es SR⁶.

5 Por ejemplo, en determinadas realizaciones, R³ es SR⁶ donde R⁶ es V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-heterociclilo, - V_n-cicloalquilo o alquilo, donde dichas porciones arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo y alquilo están sustituidas opcionalmente. Los ejemplos de realizaciones incluyen, aunque sin limitación, las estructuras:



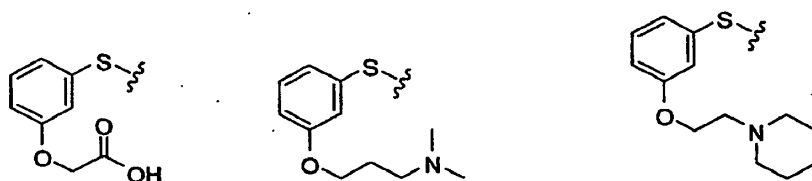
y las formas sustituidas de las mismas.

En otras realizaciones, R³ es SR⁶ donde R⁶ es V_n-arilo, n es 0, y arilo es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre Cl, OH, CN, CF₃, CO₂H, -O(alquilo C₁-C₆), -O(alquilo C₁-C₆)CO₂H, -O(alquilo C₁-C₆)NR^aR^b u -O(alquilo C₁-C₆)heterociclo donde el heterociclo es un anillo de 5-6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno. En determinadas realizaciones, R^a y R^b son de forma independiente H ó alquilo C₁-C₆.

20

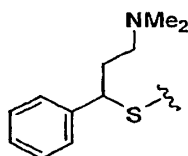
Los valores particulares de R³ cuando está representado por S-(V_n-arilo) incluyen -S-fenilo, -S-(2-clorofenilo), -S-(3-clorofenilo), -S-(4-metoxifenilo), -S-(3-hidroxifenilo), -S-(4-cianofenilo), S-(4-carboxifenilo), -S-(2-cloro-5-metoxifenilo), -S-(3-metoxifenilo), -S-(2,5-dimetoxifenilo), -S-(2,5-diclorofenilo), -S-(2,5-dimetilfenilo), -S-(2-hidroxifenilo), -S-(2-trifluorometil-4-cianofenilo), -S-(3-trifluorometil-4-cianofenilo), -S-(4-cianofenilo),

25

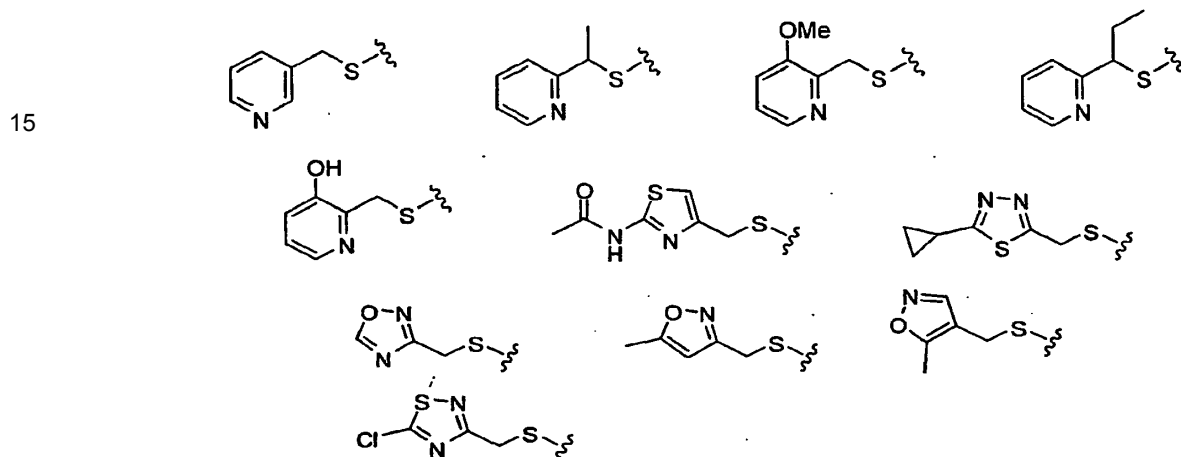


En otras realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es V_n -arilo, n es 1, V es alquilo sustituido opcionalmente con $CH_2CH_2NR^aR^b$, y arilo es fenilo sustituido opcionalmente con F, Cl u O(alquilo C_1-C_6). En determinadas realizaciones R^a y R^b son de forma independiente H ó alquilo.

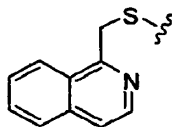
- 5 Los valores particulares de R^3 cuando están representados por $S-(V_n\text{-arilo})$ incluyen además $S-CH_2-Ph$, $S-CH_2$ -(3-metoxifenilo), $S-CH_2$ -(4-metoxifenilo), $S-CH_2$ -(3-clorofenilo), $S-CH_2$ -(2-fluorofenilo), y



- 10 En otras realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es V_n -heteroarilo, n es 1 y V es alquilo C_1-C_6 . En determinadas realizaciones, V está sustituido con alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen anillos de 5-6 miembros que tienen 1-2 átomos seleccionados de forma independiente entre N, S y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O). Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo incluyen anillos de piridilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo y oxazolilo. En determinadas realizaciones, el anillo heteroarilo está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre Cl, OH, -O(alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo (3-6C) y -NHC(O)(alquilo C_1-C_6). Los valores particulares de R^3 cuando está representado por $S-V_n$ -heteroarilo incluyen



- 15 En otras realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es V_n -heteroarilo, n es 1, V es alquilo C_1-C_6 , y heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 10 miembros que tiene al menos un nitrógeno, tal como quinolinilo. Un valor particular de R^3 cuando está representado por $S-V_n$ -heteroarilo es:

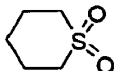


- 25 En determinadas realizaciones, R^3 es $-SR^6$ donde R^6 es V_n -heteroarilo, n es 0, y el grupo heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros que tiene 1-4 átomos seleccionados de forma independiente entre N y S. Los ejemplos incluyen anillos de piridilo, pirimidilo, tiazolilo, tetrazolilo y triazolilo. En determinadas realizaciones, el anillo heteroarilo está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre Cl, CN, alquilo C_1-C_6 , -O(alquilo C_1-C_6), -(alquilo C_1-C_6) NR^aR^b , -(alquilo C_1-C_6)CN, C(=O)O(alquilo C_1-C_6), y CF_3 . En determinadas realizaciones, R^a y R^b son de forma independiente H ó alquilo C_1-C_6 .

- 30 Los valores particulares de R^3 cuando están representados por $-S$ -heteroarilo incluyen $-S$ -(2-piridilo), $-S$ -(3-piridilo), $-S$ -(4-piridilo), $-S$ -(2-pirimidilo), $-S$ -(6-metilpirid-2-ilo), $-S$ -(2-cloropirid-4-ilo), $-S$ -(2-cloropirimid-4-ilo), $-S$ -(4,6-dimetilpirimid-2-ilo), $-S$ -(4-metoxipirimid-2-ilo), $-S$ -(2-metoximetilpirimid-4-ilo), $-S$ -(4-metiltiazol-2-ilo), $-S$ -(1-(2-

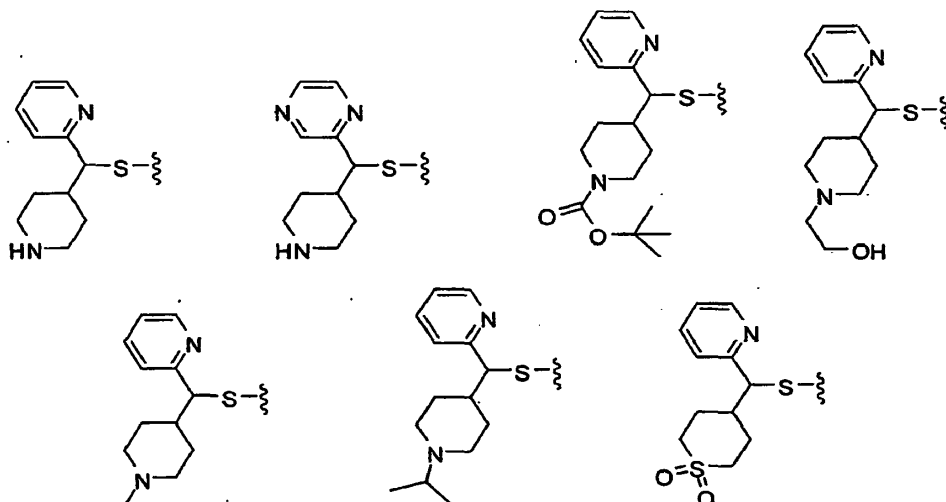
dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-ilo), -S-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo), -S-(5-cianometil-4H-1,2,4-triazol-3-ilo), -S-(5-cianopirid-2-ilo), -S-(2-ciano-3-metoxipirid-5-ilo), -S-(2-trifluorometilpirid-5-ilo) y -S-(2-etoxicarbonilpirid-6-ilo).

En determinadas realizaciones, R^3 está representado por $-S-CHR^{6a}R^{6b}$. En determinadas realizaciones, R^{6b} es piridilo o pirimidilo y R^{6a} es piperidilo o un grupo que tiene la fórmula,

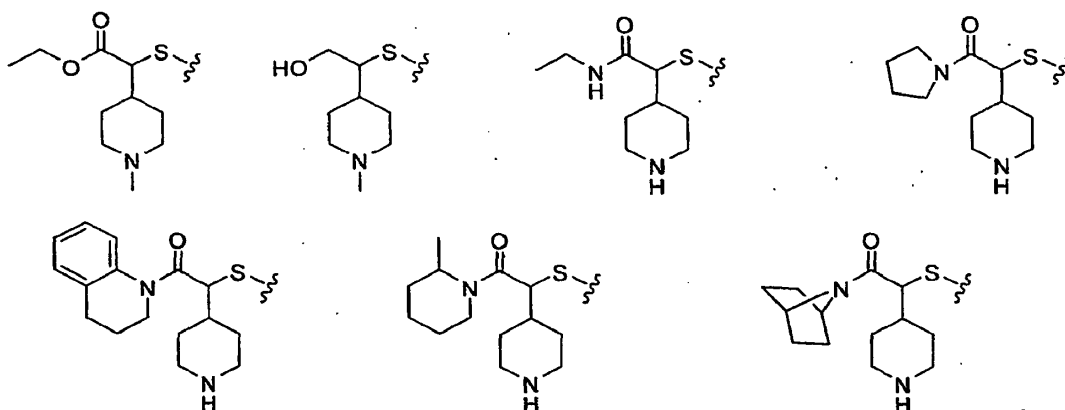


5

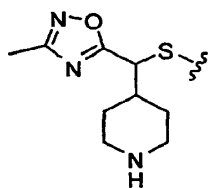
donde R^{6a} está sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 , $C(O)O$ (alquilo C_1-C_6) ó (alquilo C_1-C_6)OH. Los valores particulares de R^3 cuando está representado por $S-CHR^{6a}R^{6b}$ incluyen:



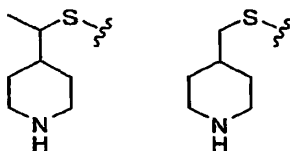
- 10 En otras realizaciones, R^3 está representado por $S-CHR^{6a}R^{6b}$ donde R^{6a} es un anillo de piperidilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 , y R^{6b} es $C(O)O$ (alquilo C_1-C_6), (alquilo C_1-C_6)OH, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_6) ó $C(O)NH$ -heterociclo. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen anillos de 5-6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno (p.ej., pirrolidinilo o piperidinilo), un anillo bicíclico de 10 miembros parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo de nitrógeno (p.ej., tetrahydroquinolinilo), y un anillo heterocíclico de 7 miembros enlazado por un puente que tiene al menos un átomo de nitrógeno (p.ej., 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo). En determinadas realizaciones, el anillo heterocíclico está sustituido con alquilo C_1-C_6 . Los valores particulares de R^3 cuando está representado por $S-CHR^{6a}R^{6b}$ incluyen además:



- 20 En otras realizaciones, R^3 está representado por $S-CHR^{6a}R^{6b}$ donde R^{6a} es piperidilo sustituido opcionalmente con (alcoxi C_1-C_6)OH, y R^{6b} es heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen anillos de 5 miembros que tienen 1-3 átomos seleccionados entre N y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O), por ejemplo oxadiazolilo. En determinadas realizaciones, el anillo de heteroarilo está sustituido con alquilo C_1-C_6 . Un valor particular de R^3 cuando está representado por $S-CHR^{6a}R^{6b}$ incluye además:

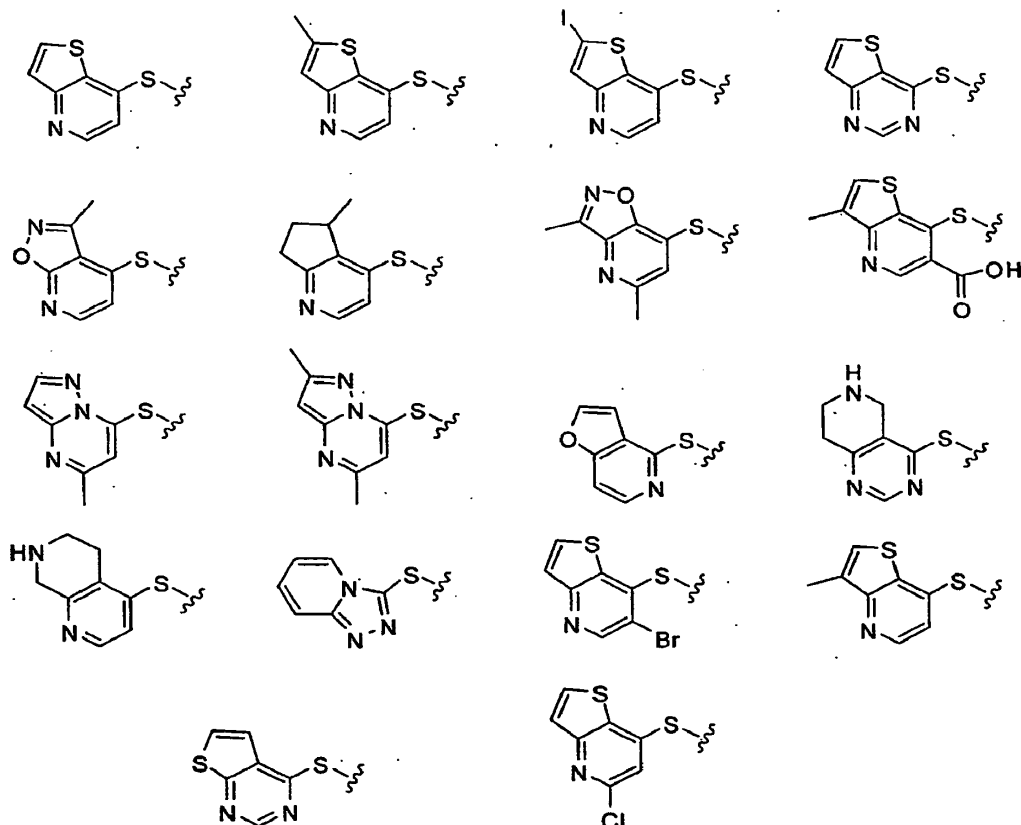


En otras realizaciones, R^3 está representado por $S-CHR^{6a}R^{6b}$ donde R^{6a} es piperidilo y R^{6b} es H ó alquilo C_1-C_6 . Los ejemplos particulares incluyen:



- 5 En determinadas realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es V_n -heteroarilo, n es 0, y el grupo heteroarilo es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 átomos seleccionados de forma independiente entre N, S y O (siempre que el anillo no contenga enlaces O-O). Los ejemplos incluyen anillos de heteroarilo de 5-6 miembros fusionados a anillos de heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo de 5-6 miembros. Los ejemplos particulares incluyen anillos de tienopiridilo, tienopirimidilo, isoxazolopiridilo, ciclopentapiridilo, pirazolopirimidilo, furopiridilo, tetrahidropiridopirimidilo y triazolopiridilo. En determinadas realizaciones, el anillo de heteroarilo está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre I, Br, alquilo C_1-C_6 y CO_2H .
- 10

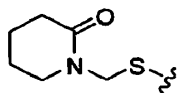
Los valores particulares de R^3 cuando está representado por S-heteroarilo incluyen:



15

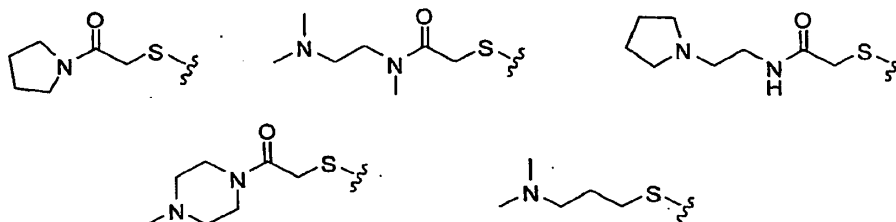
En determinadas realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es cicloalquilo. Un valor particular de R^3 es S-ciclohexilo.

- 20 En determinadas realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es heterociclo. Los ejemplos de heterociclos incluyen anillos de 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno (p.ej., piperidinilo). En determinadas realizaciones, el heterociclo está sustituido con oxo. Un valor particular de R^3 es



En determinadas realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es (alquilo C_{1-6}) $C(O)OR^8$. Los ejemplos incluyen grupos alquilo donde uno cualquiera de los hidrógenos es reemplazado con un resto $C(O)OR^8$. En determinadas realizaciones, R^8 es alquilo C_{1-6} . Un valor particular de R^3 es $S-CH_2CH_2C(O)(O)CH_3$.

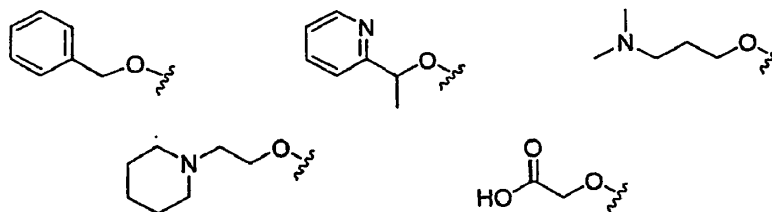
5 En determinadas realizaciones, R^3 es SR^6 donde R^6 es $CH_2C(O)$ -heterociclo, $CH_2C(O)-NR^8$ (alquilo C_{1-6}) NR^aR^b , $CH_2C(O)-NR^8$ (alquilo C_{1-6})heterociclo ó (alquilo C_{1-6}) NR^8R^9 . En determinadas realizaciones, cada uno de R^8 , R^9 , R^a y R^b se selecciona de forma independiente entre H y (alquilo C_{1-6}). Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen anillos de 5-6 miembros que tienen 1-2 átomos de nitrógeno, donde el anillo está sustituido opcionalmente con (alquilo C_{1-6}). Los valores particulares para R^3 incluyen



10 En determinadas realizaciones, R^3 es OR^6 donde R^6 es H, alquilo, V_n -arilo ó V_n -heteroarilo, donde dicho alquilo, V_n -arilo y V_n -heteroarilo están sustituidos opcionalmente.

15 En otras realizaciones, R^3 es OR^6 donde R^6 es H, alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})arilo, (alquilo C_{1-6})heterociclo, (alquilo C_{1-6}) NR^8R^9 ó fenilo sustituido opcionalmente con Br. En determinadas realizaciones, R^8 y R^9 son de forma independiente H ó (alquilo C_{1-6}). Los ejemplos de heterociclos incluyen anillos de 5-6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno, por ejemplo piperidilo.

Los ejemplos de realizaciones de OR^6 incluyen, aunque sin limitación, OH, OMe,



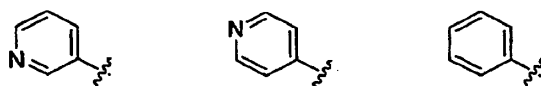
20 Otros ejemplos de realizaciones de R^3 cuando está representado por OR^6 incluyen fenoxi y 3-bromofenoxi.

En determinadas realizaciones, R^3 es arilo o heteroarilo sustituido opcionalmente.

Los ejemplos de R^3 cuando está representado por un grupo arilo incluyen fenilo sustituido opcionalmente con un halógeno, por ejemplo cloro. Un ejemplo particular es 2-clorofenilo.

25 Los ejemplos de R^3 cuando está representado por un grupo heteroarilo incluyen anillos de 6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno.

Los ejemplos de realizaciones incluyen, aunque sin limitación, las estructuras:

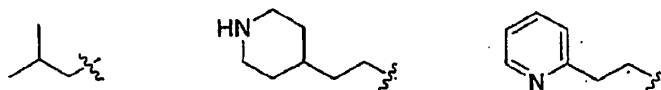


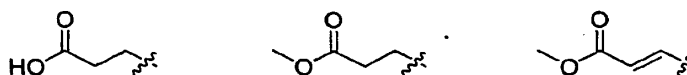
y las formas sustituidas de las mismas.

En determinadas realizaciones, R^3 es alquilo o alqueno sustituido opcionalmente.

30 En determinadas realizaciones, R^3 es alquilo C_{1-6} , (alquilo C_{1-6})heterociclo, (alquilo C_{1-6})heteroarilo, (alquilo C_{1-6})OH, (alquilo C_{1-6}) CO_2R^8 , (alquilo C_{1-6}) CO_2 (alquilo C_{1-6}), (alquilo C_{1-6}) NR^8R^9 ó (alqueno C_{2-6}) CO_2R^8 , donde R^8 y R^9 son de forma independiente H ó alquilo C_{1-6} . Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen anillos de 5-6 miembros que tienen uno o dos átomos seleccionados de forma independiente entre N y O. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen anillos de 5-6 miembros que tienen al menos un átomo de nitrógeno.

35 Los ejemplos de realizaciones de R^3 incluyen, aunque sin limitación, las estructuras:

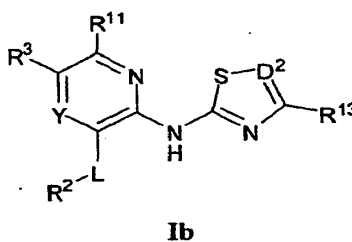




y las formas sustituidas de las mismas.

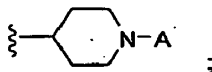
Los ejemplos adicionales de R³ incluyen CH₂OH, CH₂-(tetrahidro-2H-piran-4-ilo), 4-dimetilaminobuten-1-ilo y 4-dimetilaminobutilo.

- 5 Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos que tienen la Fórmula Ib



y sus sales, donde:

R¹³ es



- 10 A es C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(=O)NMe₂, SO₂Me ó SO₂NH₂;

L es O ó S;

Y es CH;

D² es N ó CR¹²;

- 15 R² es arilo o heteroarilo, donde dicho arilo y heteroarilo están sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, F, Cl, Br, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, C(=O)NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶ y C(O)CH₂NH₂;

R³ es SR⁶ u OR⁶;

- 20 R⁶ es V_n-arilo o V_n-heteroarilo, donde dichas porciones de arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado y parcialmente insaturado [sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo C₁-C₆) ó (alquilo C₁-C₆)OH], arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁸, C(=O)R⁸, C(=O)OR⁸, C(=O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, NR⁸C(=O)R⁹ ó (alquilo C₁-C₆)OH;

R⁷ es H ó alquilo C₁-C₁₂;

R¹¹ es H;

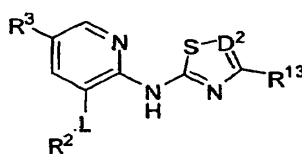
R¹² es H ó alquilo C₁-C₆;

- 25 V es alquileno que tiene entre 1 y 4 átomos, donde dicho alquileno está sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, O(alquilo C₁-C₆) ó (alquilo C₁-C₆)NR^cR^e;

cada uno de R^c y R^e es de forma independiente H ó alquilo C₁-C₆; y

n es 0 ó 1.

Los compuestos de Fórmula I incluyen compuestos que tienen la Fórmula Ic

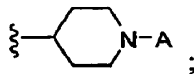


- 30

Ic

y sus sales, donde:

R¹³ es



A es C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(C=O)NH(alquilo C₁-C₆), C(=O)N(alquilo C₁-C₆)₂, C(-O)CH(alquilo C₁-C₆)N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂(alquilo C₁-C₆), SO₂NH₂, SO₂NH(alquilo C₁-C₆), S(alquilo C₁-C₆)₂ ó C(O)CH(CH₃)OH;

5 L es O;

D² es N ó CH;

R² es arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, F, Br, y CF₃;

R³ es SR⁶;

10 R⁶ es arilo, hetAr^a ó hetAr^b, donde R⁶ está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, Br, Cl, CF₃, CN, OR⁸ y C(=O)OR⁸;

R⁸ es alquilo C₁-C₆;

hetAr^a es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno; y

15 hetAr^b es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 1-6 átomos seleccionados de forma independiente entre N, S y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O).

En una realización, A se selecciona entre C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(=O)NMe₂, C(=O)CH₂NMe₂, SO₂Me, SO₂NH₂ y C(O)CH(CH₃)OH.

En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, A es C(=O)(alquilo C₁-C₆).

En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, A es C(=O)NH₂.

20 En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, A es C(=O)NMe₂.

En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, A es C(=O)CH₂NMe₂.

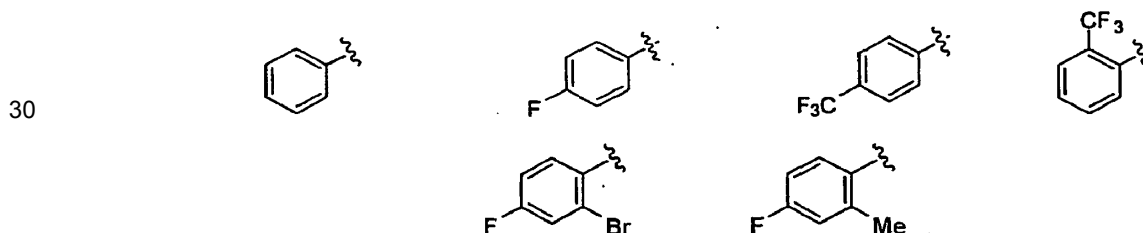
En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, A es SO₂Me.

En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, A es SO₂NH₂.

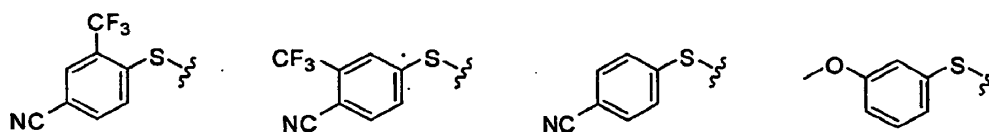
En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, A es C(O)CH(CH₃)OH.

25 En determinadas realizaciones, R² es arilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, Br, Cl, CF₃, CN, OR⁸ y C(=O)OR⁸. En determinadas realizaciones, R² es fenilo. Los valores particulares de R² incluyen fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre F, Br y CF₃.

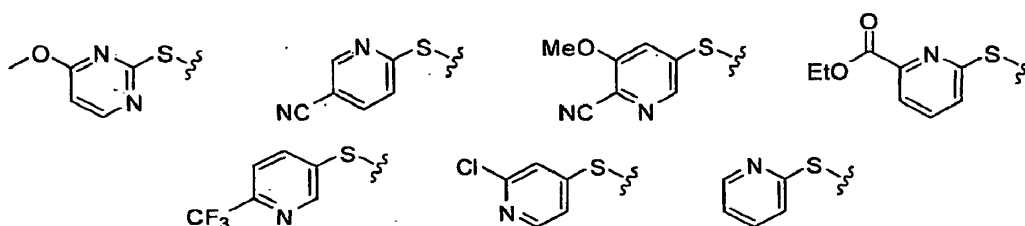
Los ejemplos de realizaciones de R² para la Fórmula **1c** incluyen, aunque sin limitación, las estructuras:



35 En determinadas realizaciones de la Fórmula **1c**, R³ es SR⁶ donde R⁶ es arilo. En una realización particular, el grupo arilo es fenilo. En determinadas realizaciones, el grupo arilo está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre CN, CF₃ y -O(alquilo C₁-C₆). Los valores particulares de R³ cuando está representado por S-arilo incluyen las estructuras:

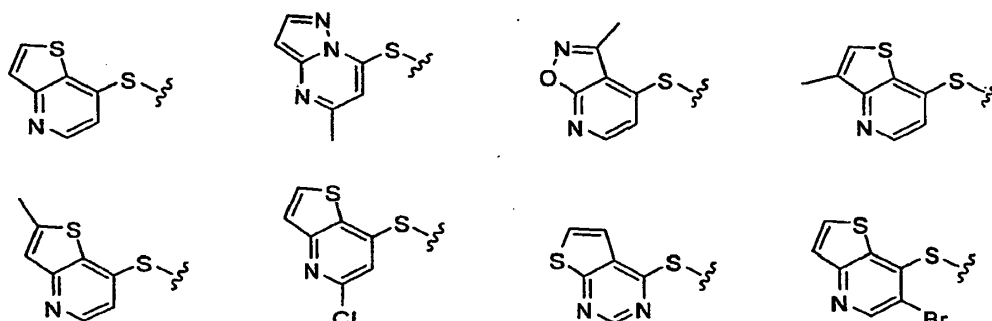


- 5 En determinadas realizaciones de la Fórmula Ic, R³ es SR⁶ donde R⁶ es hetAr^a, y hetAr^a es un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-4 átomos de nitrógeno. En los ejemplos particulares, hetAr^a es un anillo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. Los ejemplos incluyen anillos de piridilo y de pirimidilo. En determinadas realizaciones, hetAr^a está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre Cl, CN, -O(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆) y CF₃. Los valores particulares de R³ para la Fórmula Ic cuando está representado por S-hetAr^a incluyen la estructura:



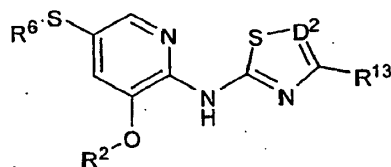
- 10 En determinadas realizaciones de la Fórmula I, R³ es SR⁶ donde R⁶ es hetAr^b y hetAr^b es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-6 heteroátomos seleccionados de forma independiente entre N, S y O (siempre que el anillo no contenga un enlace O-O). En realizaciones particulares, hetAr^b es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 heteroátomos seleccionados de forma independiente entre N, S y O. Los ejemplos incluyen anillos de heteroarilo de 5-6 miembros condensados con anillos de heteroarilo de 5-6 miembros.
- 15 Los ejemplos particulares incluyen anillos de tienopiridilo, tienopirimidilo, isoxazolopiridilo y pirazolopirimidilo. En determinadas realizaciones, hetAr^b está sustituido con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre Br, Cl y alquilo C₁-C₆.

Los valores particulares de R³ para la Fórmula Ic cuando está representada por S- hetAr^b incluyen las estructuras:



20

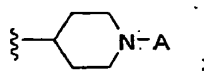
El compuesto de Fórmula I también incluye el compuesto de Fórmula Id:



Id

y sus sales, donde:

R¹³ es



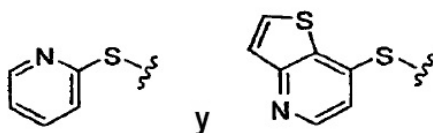
25

A es C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)NH₂, C(=O)NMe₂, C(=O)CH₂NMe₂, SO₂Me ó SO₂NH₂;

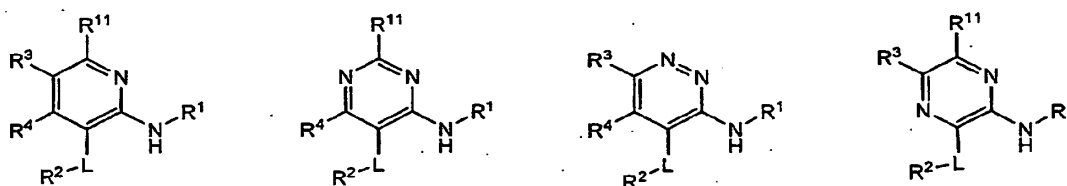
D² es N ó CH;

R² es fenilo sustituido opcionalmente con F; y

R³ se selecciona entre

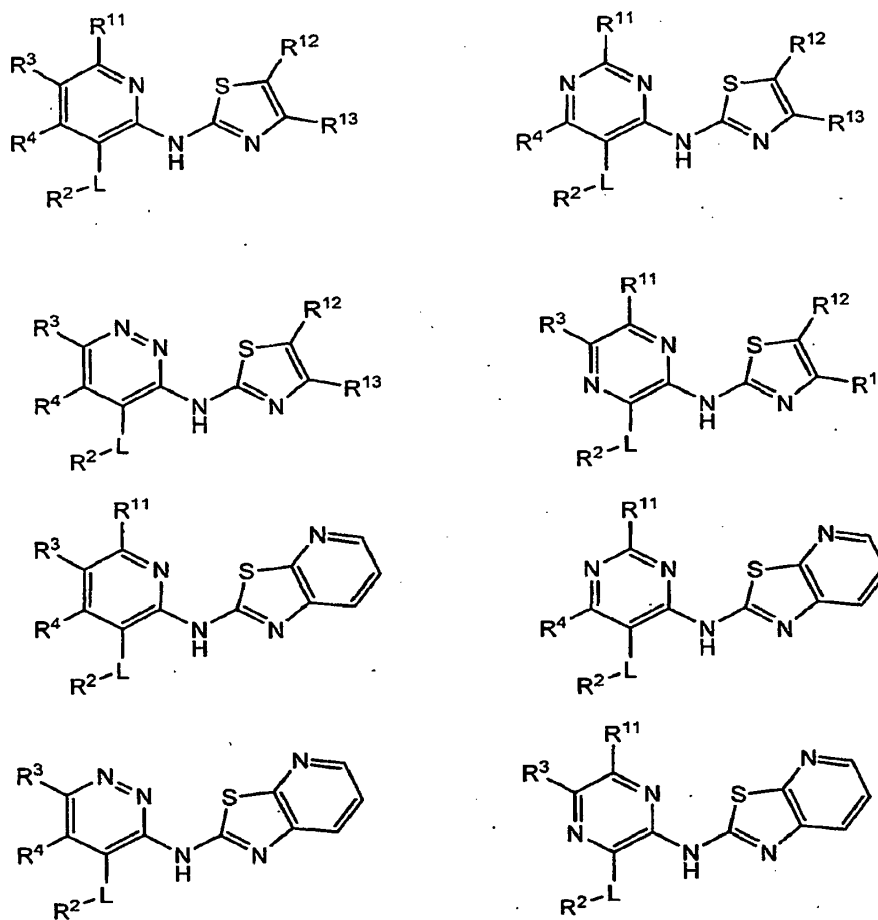


- 5 Los ejemplos de realizaciones de compuestos de Fórmula I incluyen, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



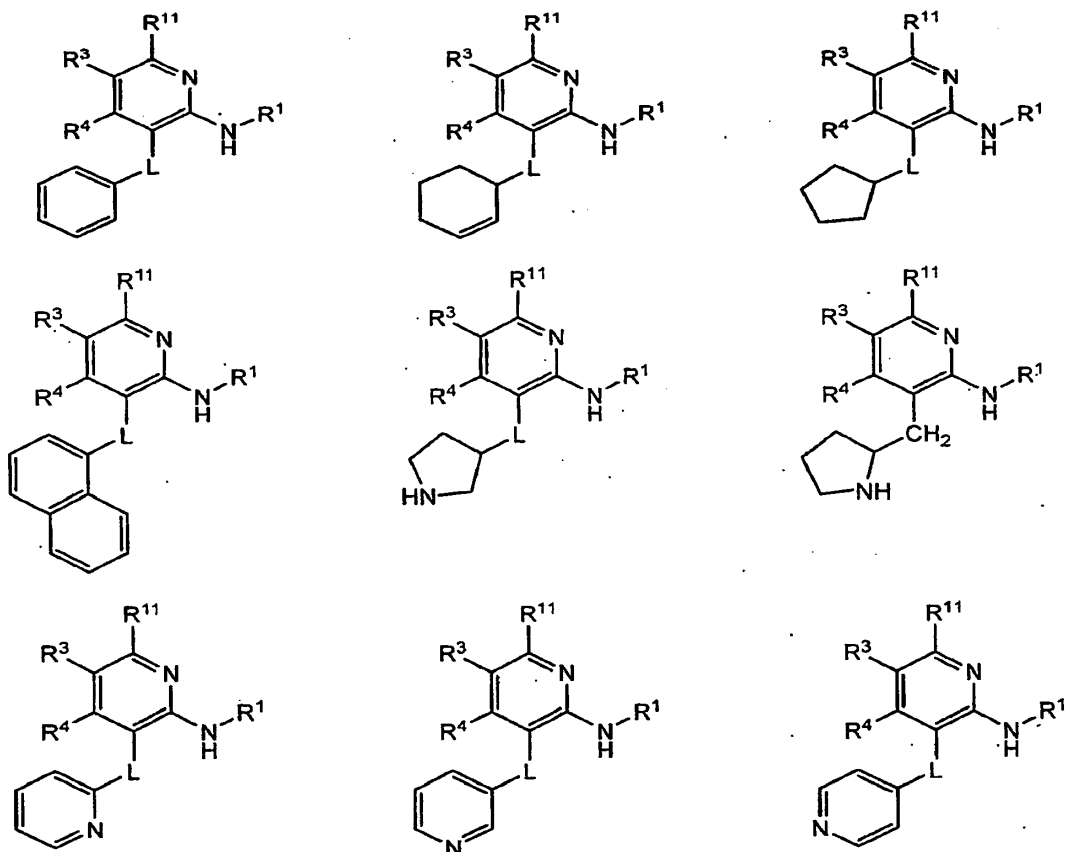
y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R¹, R², R³, R⁴ y R¹¹ son tal como se definen en la presente memoria.

- 10 Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



- 15 y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R², R³, R⁴, R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se definen en la presente memoria.

Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



5

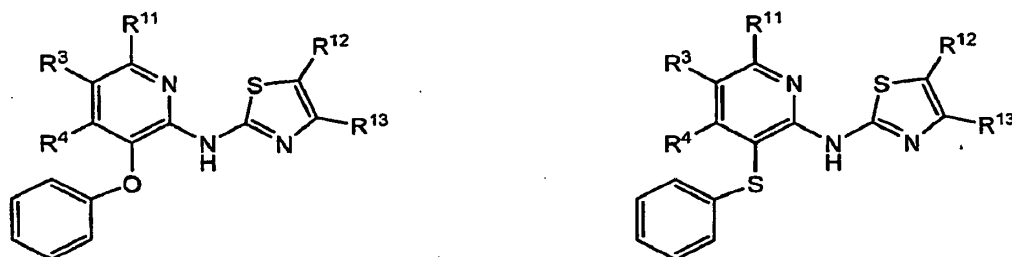
y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R¹, R³, R⁴ y R¹¹ son tal como se definen en la presente memoria.

Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



10 y las formas sustituidas de los mismos, donde R¹, R³, R⁴ y R¹¹ son tal como se definen en la presente memoria.

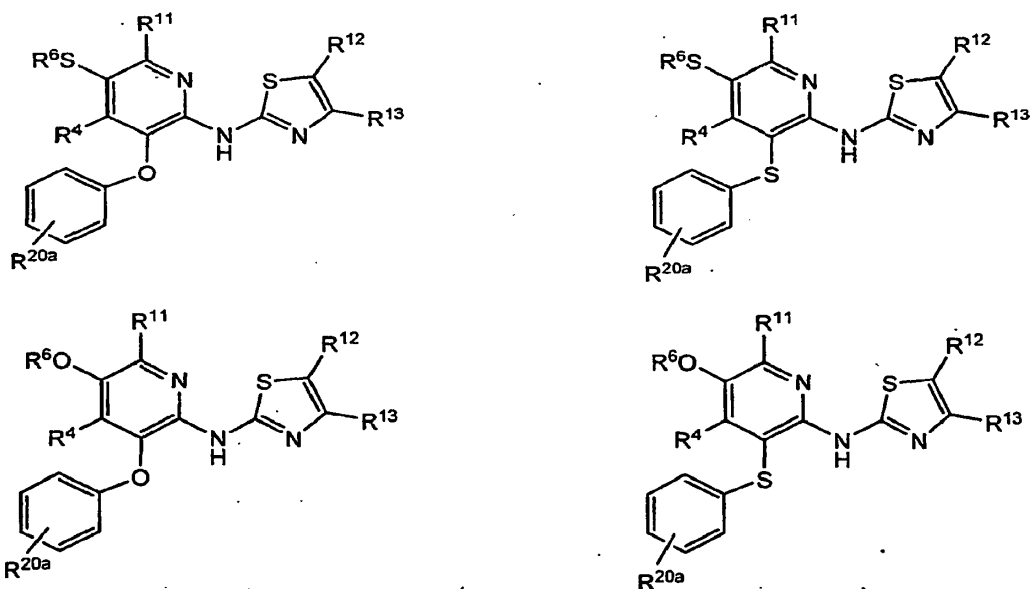
Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



15 y las formas sustituidas de los mismos, donde R¹, R³, R⁴, R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se definen en la presente memoria. En determinadas realizaciones, el anillo fenilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^{20a} seleccionados de forma independiente entre F, Cl, Br, I, CN, alquilo C₁-C₁₂, NO₂, SO₂R⁶, OR⁶, C(=O)OR⁶ y NR⁶C(=O)R⁷, donde dicho alquilo está sustituido opcionalmente. En determinadas realizaciones, el grupo fenilo está

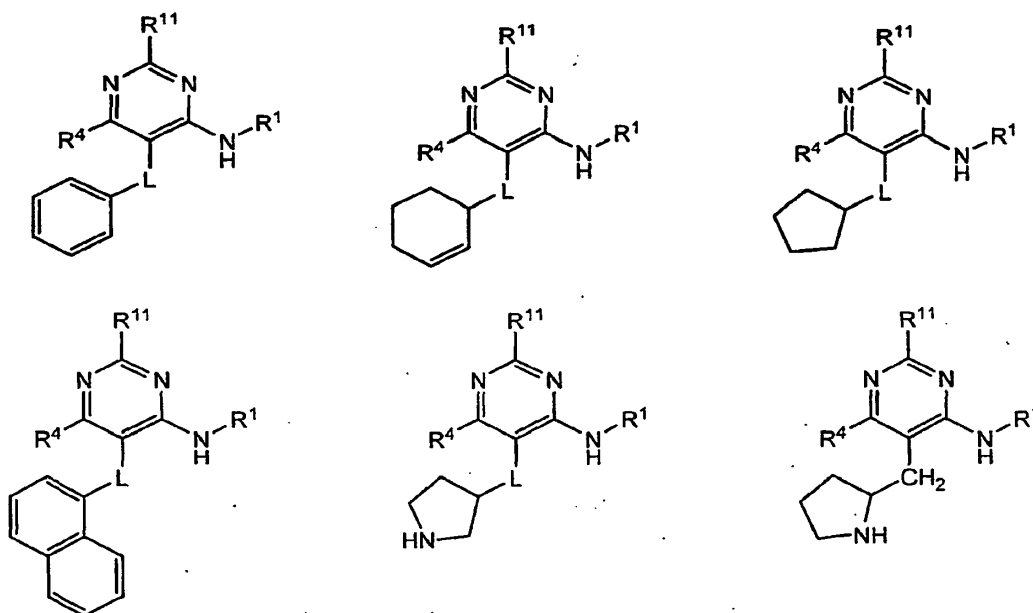
sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre Cl, OMe, CN, NO₂, C(=O)OMe, C(=O)OEt, SO₂Me y OCH₂CH₂NMe₂. En determinadas realizaciones, R¹² es H y R¹³ se selecciona entre alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y (CH₂)₁₋₂CO₂R⁶. En determinadas realizaciones, R¹³ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ciclopropilo, CH₂CH₂COOMe, CH₂COOEt, CH₂COOH ó CH₂CH₂COOH.

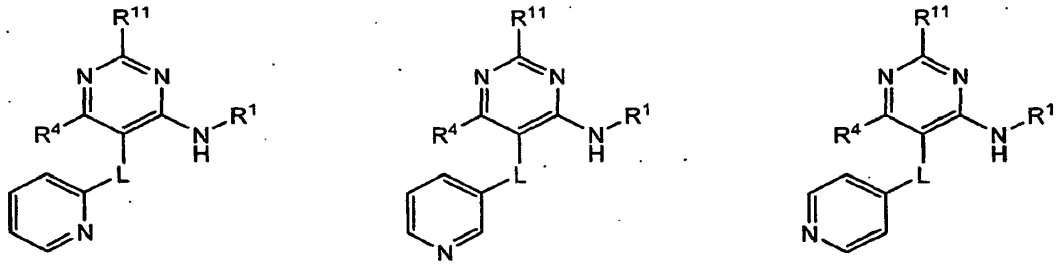
- 5 Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



donde R⁴, R⁶, R¹¹, R¹², R¹³ y R^{20a} son tal como se definen en la presente memoria.

- 10 Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales

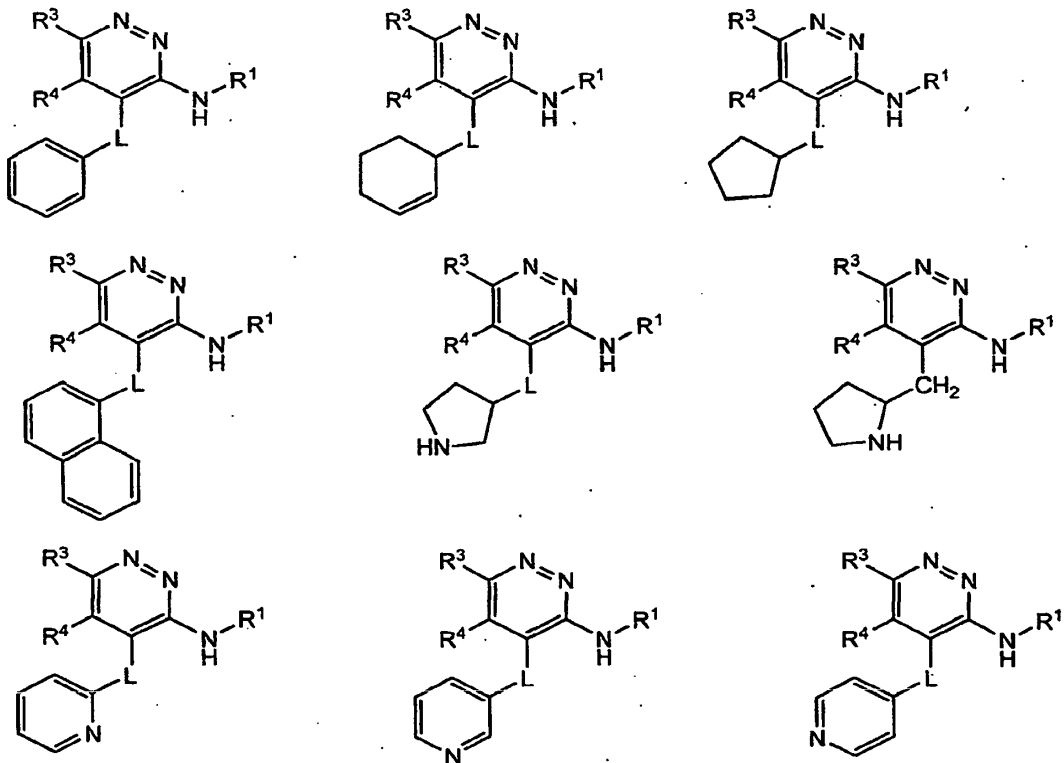




y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R¹, R⁴ y R¹¹ son tal como se definen en la presente memoria.

Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales

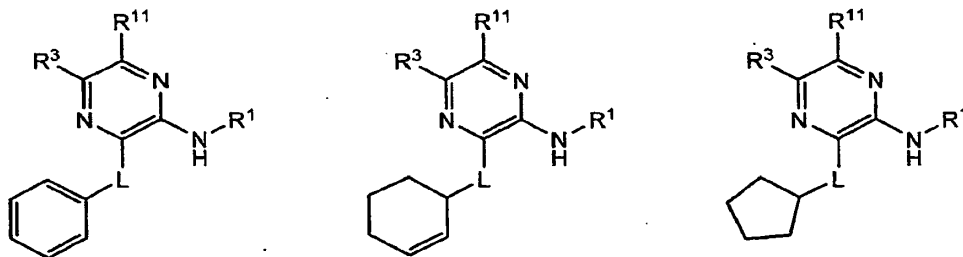
5

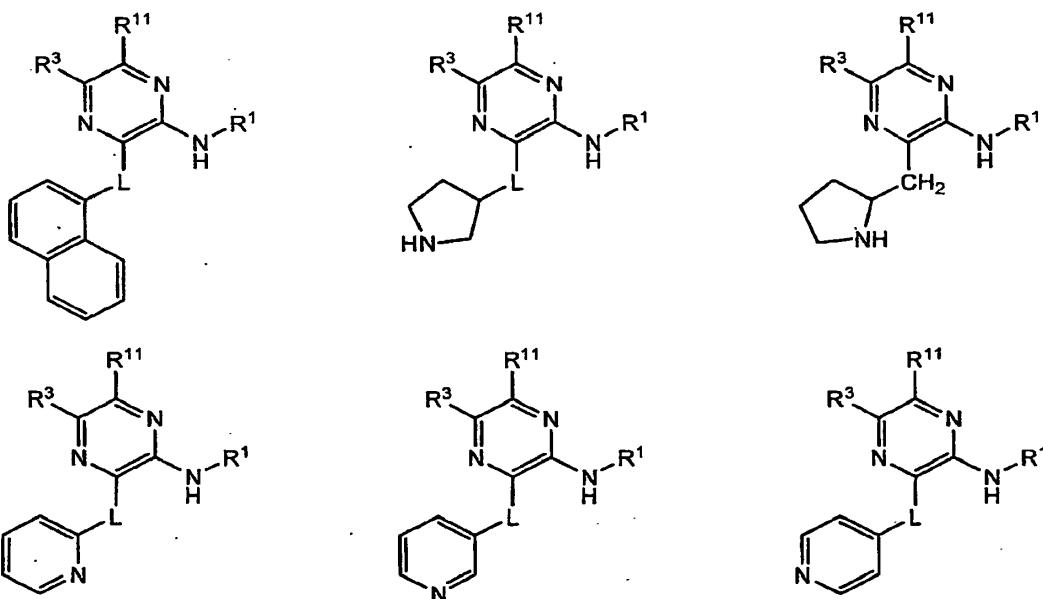


y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R¹, R³ y R¹¹ son tal como se definen en la presente memoria.

10

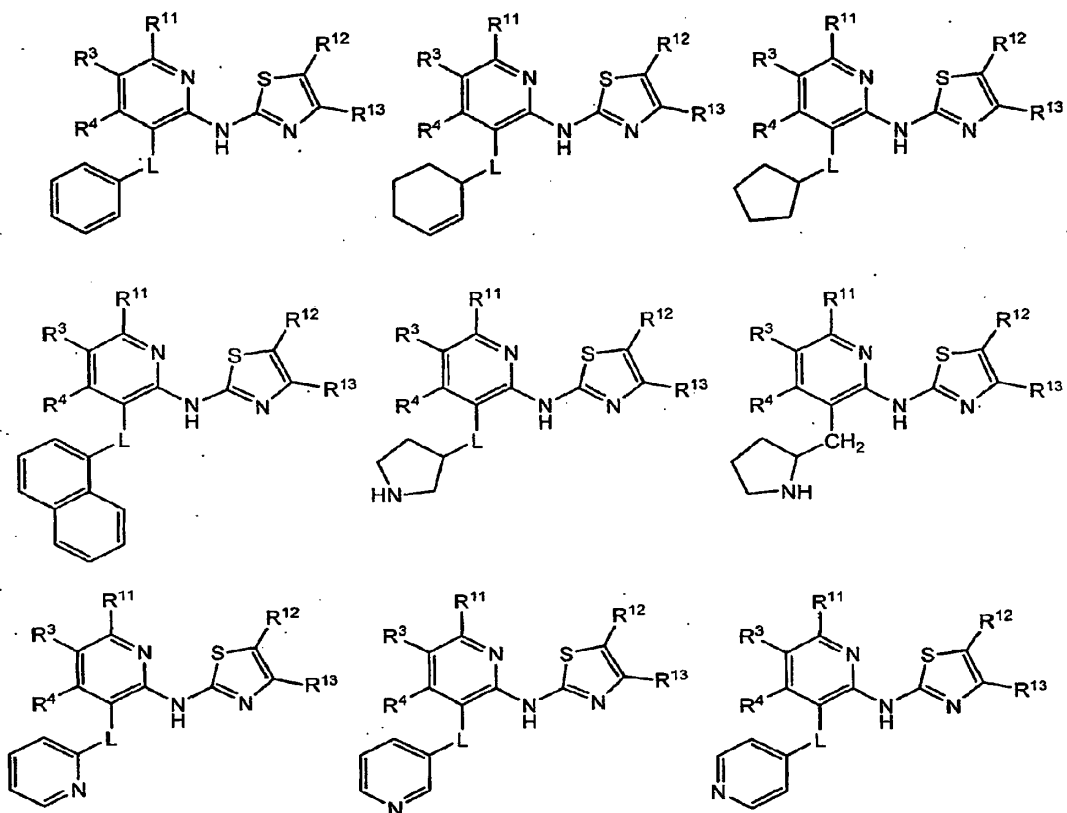
Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales





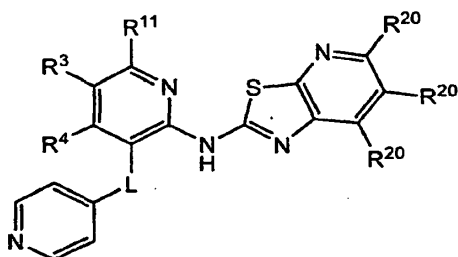
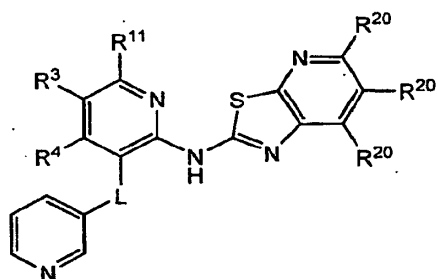
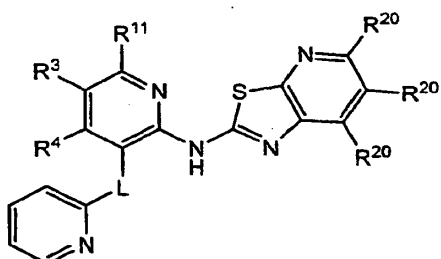
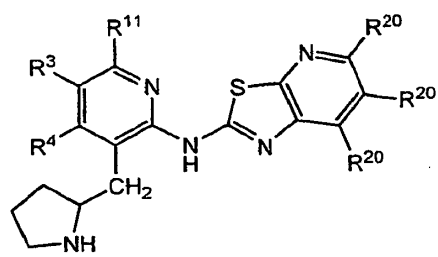
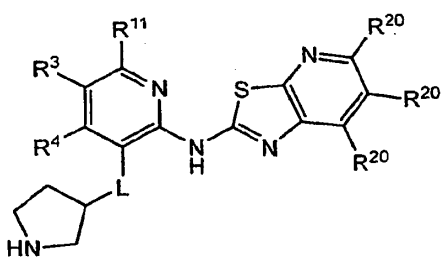
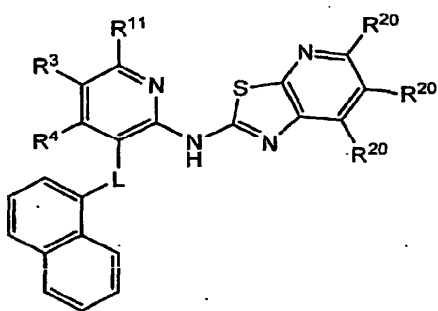
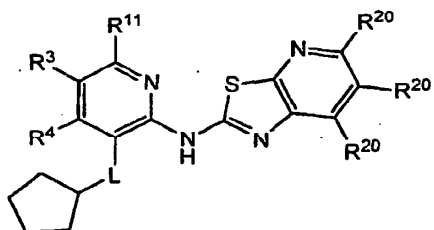
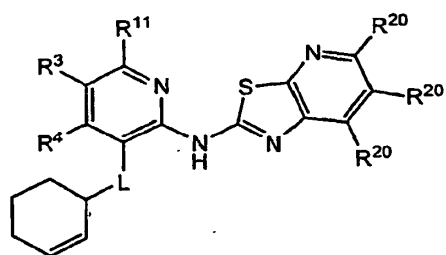
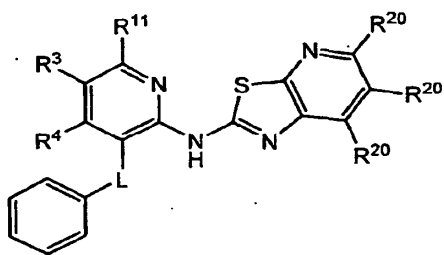
y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R¹, R³ y R¹¹ son tal como se definen en la presente memoria.

5 Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



10 y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R³, R⁴, R¹¹, R¹² y R¹³ son tal como se definen en la presente memoria.

Un ejemplo adicional de realización de compuestos de Fórmula I incluye, aunque sin limitación, compuestos de las fórmulas generales



5

y las formas sustituidas de los mismos, donde L, R³, R⁴, R¹¹ y R²⁰ son tal como se definen en la presente memoria, y cada R²⁰ es independiente de los demás.

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por tanto dichos compuestos pueden producirse como (R)- ó (S)-estereoisómeros individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o la nomenclatura de un compuesto particular de la especificación y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros y diastereómeros individuales, como sus mezclas, racémicas o no. Por consiguiente, esta invención también incluye dichos isómeros, que incluyen mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de esta invención. El término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles el uno respecto al otro. El término "diastereómero" se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares el uno del

15

otro. Los diastereómeros tienen propiedades físicas diferentes, p.ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

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

En las estructuras mostradas en la presente memoria, donde no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral concreto, se contemplan todos los estereoisómeros, que se incluyen como compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante una cuña negra o una línea discontinua que represente una configuración particular, entonces dicho estereoisómero queda así especificado y definido.

Además de los compuestos de Fórmula I, la invención también incluye solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables y sales de dichos compuestos.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen, aunque sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" también se puede usar para referirse a un complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

Un "profármaco" es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvólisis en un compuesto especificado o en una sal de dicho compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena de polipéptido de dos o más residuos de aminoácido, está unido covalentemente a través de un enlace amida o éster a un aminoácido, ácido hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácido incluyen, aunque sin limitación, los 20 aminoácidos naturales habitualmente designados mediante símbolos de tres letras, y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina.

Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de Fórmula I puede estar derivatizado como una amida o un éster alquílico. Como ejemplo adicional, los compuestos de Fórmula I que comprenden grupos hidroxilo libres pueden ser derivatizados como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, aunque sin limitación, un grupo de éster de fosfato, hemisuccinato, dimetilaminoacetato o fosforiloximetiloxicarbonilo, tal como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1996**, *19*, 115. Los profármacos de carbamato de grupos hidroxilo y amino

son profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se contempla la derivatización de grupos hidroxilo tales como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, donde el grupo acilo puede ser un éster de alquilo sustituido opcionalmente con grupos que incluyen, aunque sin limitación, funcionalidades de amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se ha descrito anteriormente. Los profármacos de este tipo se describen en *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 10. Ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol por un grupo como alcanoil-(C₁-C₆)-oximetilo, 1-(alcanoil-(C₁-C₆)-oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil-(C₁-C₆)-oxi)etilo, alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilmetilo, N-alcoxi-(C₁-C₆)-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoil (C₁-C₆), α-amino-alcanoil (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacil-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona de forma independiente entre los aminoácidos L naturales, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquil-(C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

Las aminas libres de los compuestos de Fórmula I también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos pueden incorporar grupos que incluyen, aunque sin limitación, funcionalidades éter, amino y ácido carboxílico. Por ejemplo, se puede formar un profármaco mediante la sustitución de un átomo de hidrógeno del grupo amino por un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, donde R y R' son cada uno de forma independiente alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇) o bencilo, o R-carbonilo es un α-aminoacilo natural o un α-aminoacilo natural-α-aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY donde Y es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ donde Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxi-alquilo (C₁-C₆), amino-alquilo (C₁-C₄) o mono-N- ó di-N,N-alquil-(C₁-C₆)-aminoalquilo, ó -C(Y₂)Y₃ donde Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-N- ó di-N,N-alquil-(C₁-C₆)-amino, morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véase, por ejemplo, a) *Design of Prodrugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, et al. (Academic Press, 1985); b) *A Textbook of Drug Design and Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "*Design and Application of Prodrugs*", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8: 1-38 (1992); d) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 (1988);

y e) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32: 692 (1984), todos los cuales se incorporan específicamente a la presente memoria a modo de referencia.

Un compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y reaccionar en consecuencia con cualquiera de una serie de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos para formar una sal. Los ejemplos de sales incluyen aquellas preparadas por reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o con una base inorgánica, incluyendo dichas sales, aunque sin limitación, sulfatos, pirofosfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un único compuesto.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, mediante tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y otros similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un ácido alfa-hidroxi tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, u otros similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Los ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxiethylamonio, bis(2-hidroxiethyl)amonio, feniletilbencilamina, dibenciletilendiamina, y otras sales similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más las sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

En determinadas realizaciones, la sal de un compuesto de Fórmula I es una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición es compatible química y/o toxicológicamente con otros ingredientes comprendidos en una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con ella. Una "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique lo contrario, incluye sales que retienen la eficacia biológica del correspondiente ácido libre o base libre del compuesto especificado y que no son indeseadas biológicamente o de cualquier otro modo.

La presente invención también describe compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, que son idénticos a los enumerados en la presente memoria excepto por el hecho de que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se da habitualmente en la naturaleza.

Metabolitos de compuestos de la Fórmula I

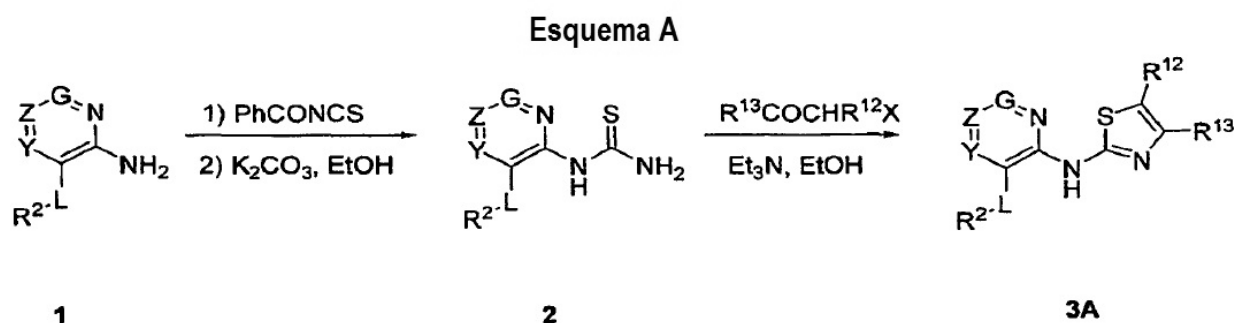
En la presente memoria se describen los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos de Fórmula I. Un "metabolito" es un producto farmacológicamente activo producido a través de metabolismo en el cuerpo de un compuesto especificado o una sal del mismo. Dichos productos pueden proceder, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, ruptura enzimática, y similar, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye los metabolitos de los compuestos de Fórmula I, que incluyen compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Síntesis de activadores de glucoquinasa

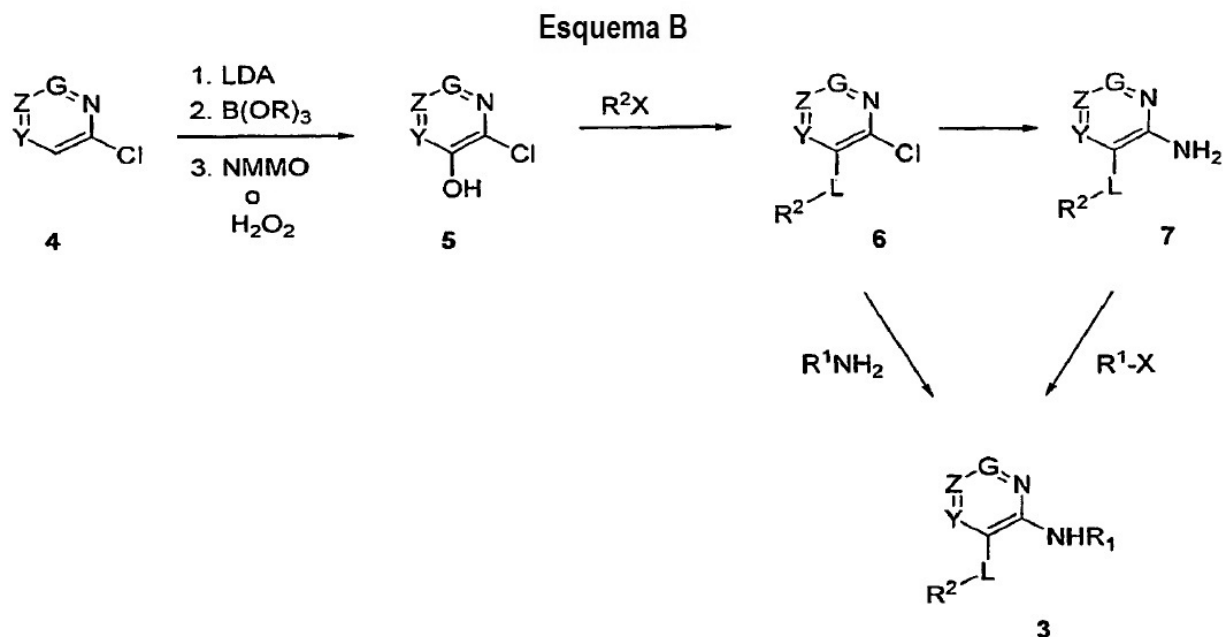
Los compuestos de esta invención pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a otros bien conocidos en tecnología química, particularmente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida generalmente se encuentran disponibles en fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se pueden preparar fácilmente usando métodos bien conocidos por los especialistas en la técnica (p.ej., los métodos descritos de forma general en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, suplementos incluidos).

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000, compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula I pueden prepararse mediante una estrategia combinatoria de "división y mezcla" o mediante múltiples síntesis en paralelo tanto con química de disolución como con química de estado sólido, mediante procedimientos conocidos por los especialistas en la técnica. Por tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos de Fórmula I o las sales de los mismos.

Con fines ilustrativos, los Esquemas A-U muestran métodos generales de preparación de los compuestos de la presente invención, así como de los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, ver la sección de Ejemplos presentada más adelante. Los especialistas en la técnica apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque en los Esquemas mostrados más adelante se presentan y se discuten materiales de partida y reactivos específicos, se pueden sustituir fácilmente por otros materiales de partida y reactivos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Adicionalmente, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos más adelante pueden ser modificados adicionalmente a la luz de la presente descripción usando técnicas químicas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.



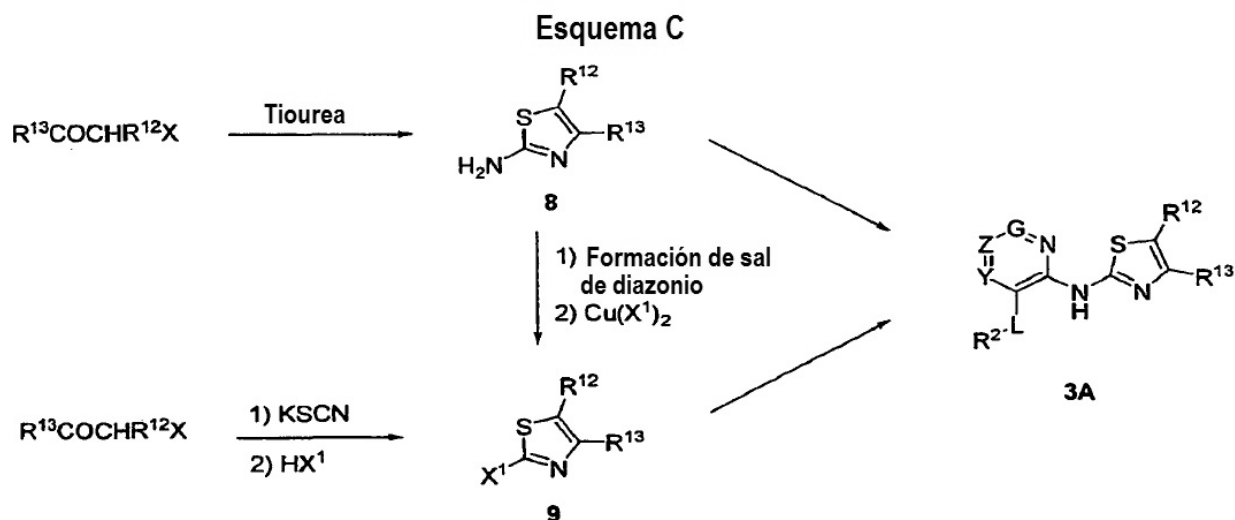
El Esquema A muestra un método para preparar compuestos (3A) de Fórmula I en los que R^1 es tiazolilo y $L = O$ ó S . Para preparar el compuesto (3A), se hace reaccionar un 2-aminoheterociclo (1) con benzoilisotiocianato para producir un intermedio de benzoiltiourea, que es hidrolizado a la tiourea (2) con una base tal como, aunque sin limitación, carbonato potásico en un disolvente adecuado tal como, aunque sin limitación, etanol. Alternativamente, el aminoheterociclo (1) se puede tratar con un isotiocianato inorgánico o de amonio, p.ej., procedimiento de Meckler, en presencia de un ácido para producir la tiourea (2) en una etapa. El tratamiento de la tiourea (2) con una α -halocetona $R^{13}\text{COCHR}^{12}\text{X}$, donde $X = \text{OTs, Cl, Br, I}$ ó NR_3 (donde $R = \text{alquilo C}_1\text{-C}_6$), en una base adecuada tal como trietilamina, base de Hunig, DBU, carbonato alcalino, hidróxido sódico, etc. y en un disolvente adecuado tal como etanol, da lugar al tiazol (3A). Si la α -halo cetona $R^{13}\text{COCHR}^{12}\text{X}$ deseada no está disponible comercialmente, se puede preparar empleando varios métodos conocidos por los especialistas en la técnica. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, la bromación de metil cetonas comerciales o fácilmente sintetizadas (*Tetrahedron* (1970) 5611-5615; *Organic Synthesis* (1946) 13-15; *Tetrahedron* (1990) 2943-2964), el tratamiento con diazometano de cloruros de carbonilo, la oxidación de 1-cloro-2-alcoholes, la bromación de silil enol éteres o la halogenación de β -ceto ésteres seguida de descarboxilación.



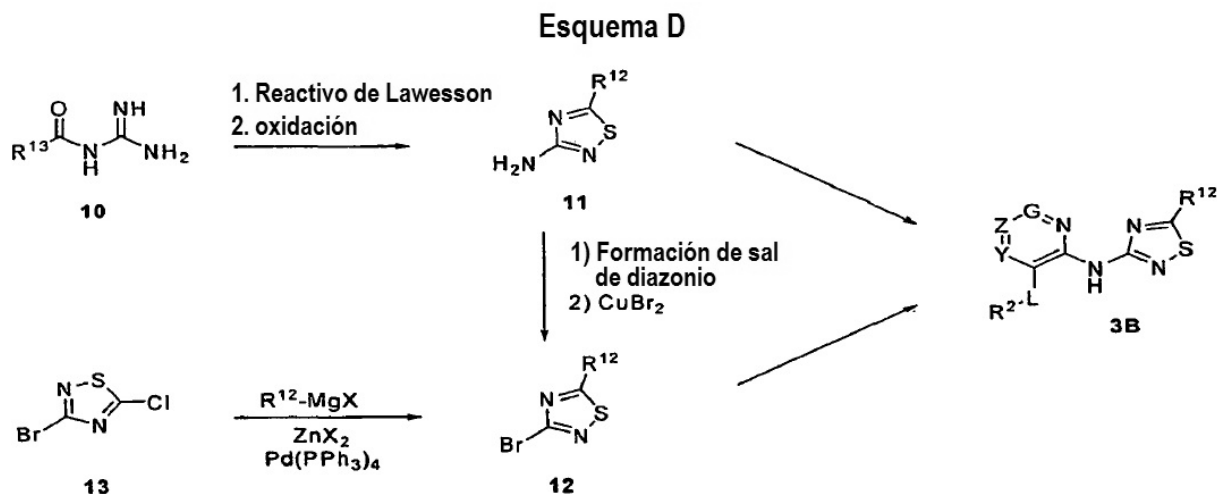
El Esquema B muestra un método alternativo de preparación de un compuesto de Fórmula I. Según el Esquema B, el haluro de heteroarilo hidroxilado (5) (si no se encuentra disponible comercialmente) puede prepararse a partir del haluro de heteroarilo (4) mediante: 1) orto metalación con LDA u otra base adecuada; 2) conversión del anión al boronato por reacción con $B(OR)_3$; y 3) oxidación del boronato con un oxidante adecuado tal como óxido de *N*-metilmorfolina o peróxido de hidrógeno. La reacción de las especies orto metaladas también puede pararse con $(TMSO)_2$ para obtener el material hidroxilado (5) directamente, tras procesado en medio ácido. El compuesto heteroaromático hidroxilado (5) puede ser alquilado con R^2X en presencia de una base tal como, aunque sin limitación, carbonato de cesio o hidruro de sodio y un disolvente adecuado tal como, aunque sin limitación, DMF para producir un compuesto (6) en el que L es O. Los ejemplos de R^2X que pueden utilizarse incluyen 2- y 4-nitrohalobencenos sustituidos, 2- y 4-cianohalobencenos sustituidos, 2-cloro-1-fluorobenceno, piridinas halogenadas, pirimidinas halogenadas, y otros heterociclos halogenados. El compuesto (6) puede ser convertido en el compuesto (7) mediante el método de Hartwig et al. (para un ejemplo de esta transformación por analogía véase: *Organic Letters* (2001) 2729-2732), o mediante el tratamiento con un catalizador de Pd y benzofenona imina, o calentando en presencia de amoníaco (ó NH_2PG donde PG es un grupo protector).

Los compuestos de las fórmulas (6) y (7) donde L es S pueden prepararse según los métodos descritos en los Esquemas I, J, K, M, N, O y P. Los compuestos de las fórmulas (6) y (7) donde L es CH_2 pueden prepararse según los métodos descritos a continuación en los Esquemas I, K, M, N, O y P. Los compuestos de las fórmulas (6) y (7) se pueden usar posteriormente en los Esquemas A-H.

El compuesto (7) se puede convertir en el compuesto (3) de Fórmula I tras reacción con un haluro de arilo o heteroarilo R^1X en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico (p.ej., de cobre o paladio). De forma alternativa, el compuesto (6) puede convertirse directamente en un compuesto (3) de Fórmula I tras tratamiento con R^1NH_2 mediante catálisis básica o mediante catálisis de cobre o paladio; es decir, la reacción de Buchwald.

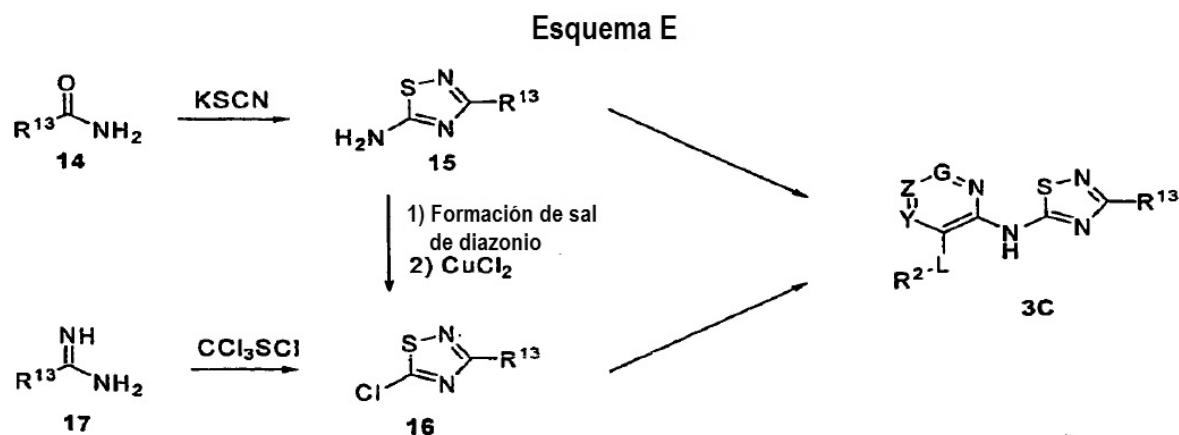


El Esquema C muestra un método de preparación de intermedios de 2-aminotiazol y 2-bromotiazol (8) y (9), respectivamente, que son adecuados para su uso en la preparación de compuestos de Fórmula I tal como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema C, la α -halocetona $R^{13}COCHR^{12}X$ puede ser tratada con tiourea en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico o trietilamina en un disolvente apropiado tal como DMF o etanol para producir aminotiazol (8). El aminotiazol (8) puede ser convertido en un intermedio de sal de diazonio a través de numerosos métodos que incluyen, aunque sin limitación, el tratamiento con nitrito sódico en ácido o isobutilnitrito. El tratamiento in situ de la sal de diazonio con $Cu(X^1)_2$ ($X^1 = Cl$ ó Br) ó HBr da lugar al correspondiente 2-halotiazol (9). Alternativamente, usando el método sintético de Hantzsch, se puede tratar la α -halocetona $R^{13}COCHR^{12}X$ primero con KSCN, después con HX donde X es Cl ó Br, para producir el 2-halotiazol (9). Los compuestos de 2-halotiazol (8) y (9) pueden convertirse en el compuesto (3A) mediante los métodos mostrados en el Esquema B.

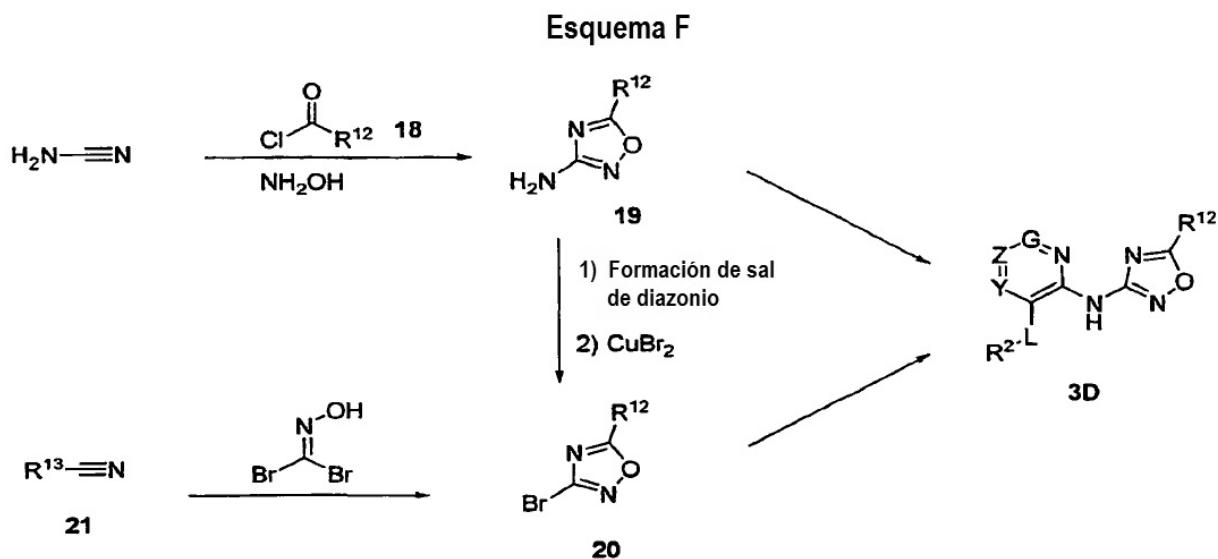


El Esquema D muestra un método de preparación de los intermedios de 3-aminotiadiazol y 3-bromotiadiazol (11) y (12), respectivamente, que son adecuados para uso en la preparación de compuestos de Fórmula I, tal como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema D, la acilguanidina (10) (*Can. J. Chem.*, (1961) 39, 1017-29) puede ser tratada con reactivo de Lawesson o un reactivo similar en un disolvente apropiado tal como tolueno para producir la correspondiente tioamida (EP 0307142). La oxidación de la tioamida para formar 3-amino-1,2,4-tiadiazol (11) se puede realizar con bromo, yodo, peróxido de hidrógeno o ácido nítrico. La ciclación del compuesto (10) también se puede lograr mediante tratamiento con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol en presencia de piridina (EP 0307142). La formación de la sal de diazonio del compuesto (11), seguida del tratamiento de la sal de diazonio in situ con $CuBr_2$, da lugar al correspondiente 3-bromo-1,2,4-tiadiazol (12) (EP 0307142). El derivado de cloro del compuesto (12) también podría sintetizarse mediante el uso de $CuCl_2$. Alternativamente, el acoplamiento mediado por paladio de 3-bromo-5-cloro-1,2,4-tiadiazol (13), disponible comercialmente, con un reactivo de zinc produce 3-bromo-1,2,4-tiadiazol (12) (WO 2003/037894). Los intermedios

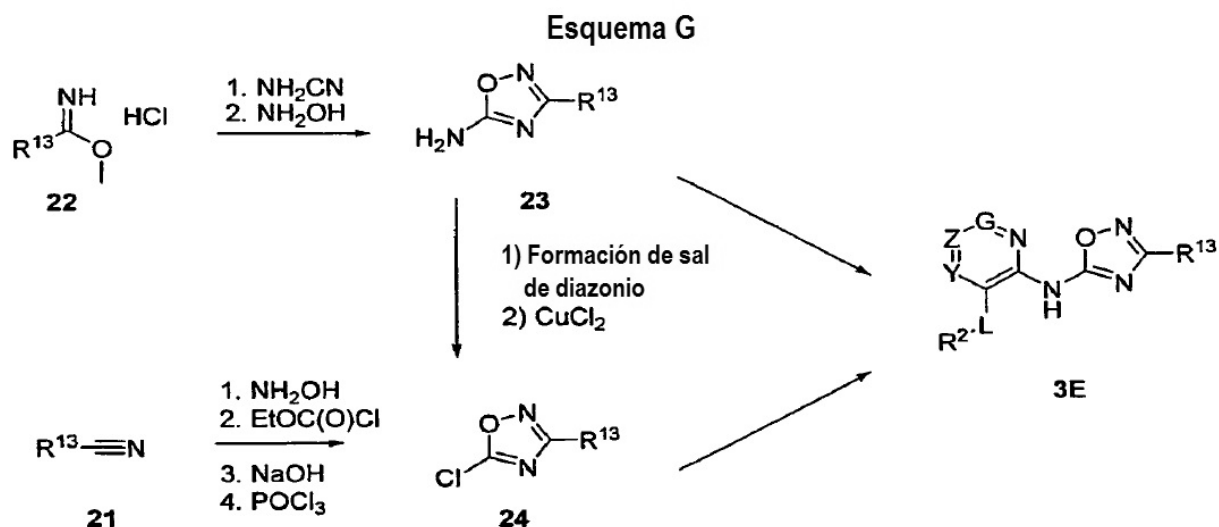
de tiadiazol (11) y (12) pueden ser convertidos en el compuesto (3B) de Fórmula I mediante los métodos mostrados en el Esquema B.



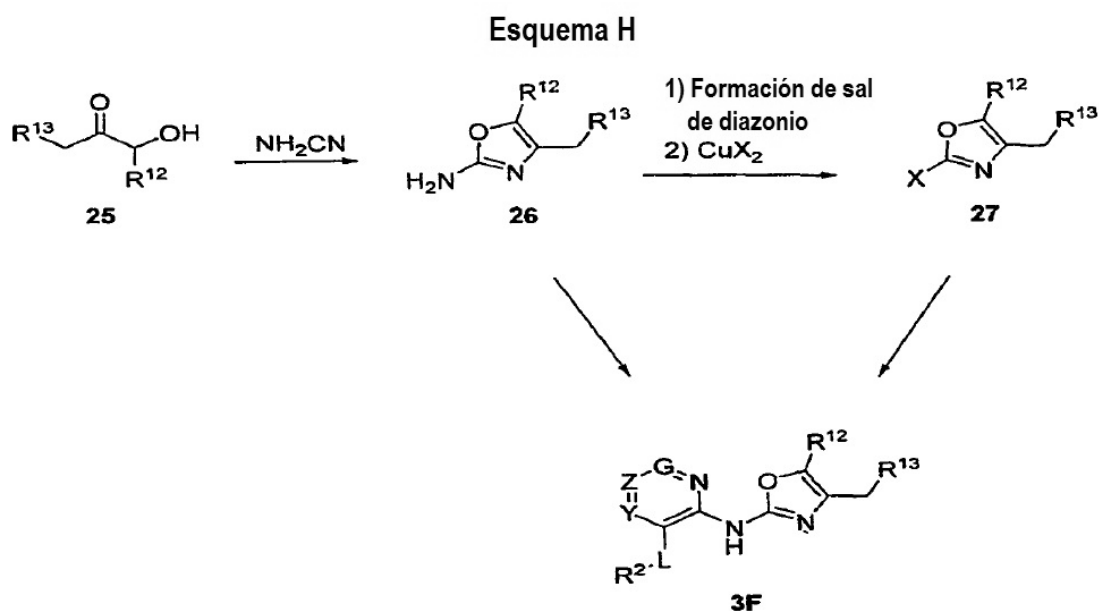
El Esquema E muestra un método de preparación de los intermedios 5-amino-1,2,4-tiadiazol y 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (15) y (16), respectivamente, que son adecuados para uso en la preparación de compuestos de Fórmula I como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema E, la amida primaria (14) puede ser convertida en 5-amino-1,2,4-tiadiazol (15) calentando con KSCN en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol (*Adv. Heterocycl. Chem.*, (1982) 32, 285). La formación de la sal de diazonio del compuesto (15), seguida del tratamiento de la sal de diazonio in situ con $CuCl_2$ da lugar al correspondiente 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (16). También se puede sintetizar el correspondiente derivado bromado mediante el uso de $CuBr_2$. Alternativamente, la reacción de amidina (17) con mercaptano de perclorometilo de lugar a 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (16) (*Bioorg. Med. Chem.*, (2003) 11, 5529-5537). Los intermedios (15) y (16) pueden ser convertidos en el compuesto (3C) de Fórmula I mediante los métodos mostrados en el Esquema B.



El Esquema F muestra un método de preparación de los intermedios 3-amino-1,2,4-oxadiazol y 3-cloro-1,2,4-oxadiazol (19) y (20), respectivamente, que son adecuados para uso en la preparación de compuestos de Fórmula I como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema F, se puede hacer reaccionar la cianamida con un cloruro de acilo (18) apropiado o con el correspondiente anhídrido, y posteriormente se hace reaccionar con hidroxilamina para dar lugar a 3-amino-1,2,4-oxadiazol (19) (*Heterocycles*, (2002) 57, 811-823). La formación de la sal de diazonio de (19), seguida del tratamiento de la sal de diazonio in situ con $CuBr_2$ da lugar al correspondiente 3-bromo-1,2,4-oxadiazol (20). El derivado de cloro también podría sintetizarse mediante el uso de $CuCl_2$. Alternativamente, se puede hacer reaccionar nitrilo de alquilo (21) con dibromoformaldoxima (pura) en presencia de una base apropiada tal como bicarbonato sódico para producir 3-bromo-1,2,4-oxadiazol (20) (*J. Heterocyclic Chem.*, (1989) 26, 23-24). Los intermedios de oxadiazol (19) y (20) pueden ser convertidos en el compuesto (3D) de Fórmula I mediante los métodos mostrados en el Esquema B.



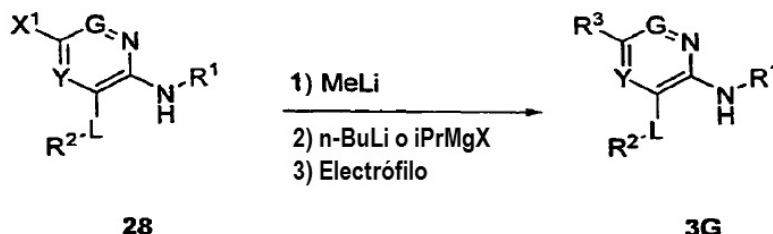
El Esquema G muestra un método de preparación de los intermedios 5-amino-1,2,4-oxadiazol (23) y 5-cloro-1,2,4-oxadiazol (24), respectivamente, que son adecuados para uso en la preparación de compuestos de Fórmula I como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema G, se puede hacer reaccionar la sal de hidrocloreto de imidato (22) (preparada mediante la reacción de Pinner) con cianamida en un disolvente adecuado tal como metanol o etanol para producir un intermedio de N-cianoimidato. La ciclación se puede alcanzar haciendo reaccionar el N-cianoimidato con hidrocloreto de hidroxilamina en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, base de Hunig, piridina o acetato de sodio para dar lugar a 5-amino-1,2,4-oxadiazol (23) (*J. Org. Chem.*, (1963) 28, 1861-21). La formación de la sal de diazonio del compuesto (23), seguida del tratamiento de la sal de diazonio in situ con CuCl_2 da lugar al correspondiente 5-cloro-1,2,4-oxadiazol (24). El derivado de bromo también podría sintetizarse mediante el uso de CuBr_2 . Alternativamente, se puede convertir un nitrilo de alquilo (21) en 5-cloro-1,2,4-oxadiazol (24) (WO 95/005368) por reacción con hidrocloreto de hidroxilamina en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol, en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, base de Hunig, piridina o acetato sódico, seguido de ciclación a una 1,2,4-oxadiazolona con un agente bisacilante tal como cloroformato de etilo, carbonildiimidazol o fosgeno. En determinadas realizaciones, la ciclación requiere el uso de una base tal como NaOH, NaH o trietilamina para permitir la formación de la 1,2,4-oxadiazolona. La reacción de la 1,2,4-dioxadiazolona con un agente deshidratante tal como POCl_3 , POBr_3 ó PCl_5 da lugar al 5-halo-1,2,4-oxadiazol (24). Los intermedios de oxadiazol (23) y (24) pueden ser convertidos en un compuesto (3E) de Fórmula I mediante los métodos mostrados en el Esquema B.



El Esquema H muestra un método de preparación de intermedios de 2-aminooxazol y 2-halo-oxazol (26) y (27), respectivamente, que son adecuados para su uso en la preparación de compuestos de Fórmula I tal como se muestra en el Esquema B. Según el Esquema H, se hace reaccionar la α -hidroxicetona (25) con cianamida para

producir 2-aminoxazol (26) (*Aust. J. Chem.* (1985), 38, 447-458). La formación de la sal de diazonio del compuesto (26), seguida del tratamiento de la sal de diazonio in situ con CuX_2 (donde $\text{X} = \text{Cl}$ ó Br) da lugar al correspondiente 5-halo-1,2,4-tiadiazol (27). Los intermedios (26) y (27) pueden ser convertidos en el compuesto (3F) de Fórmula I mediante el método del Esquema B.

Esquema I



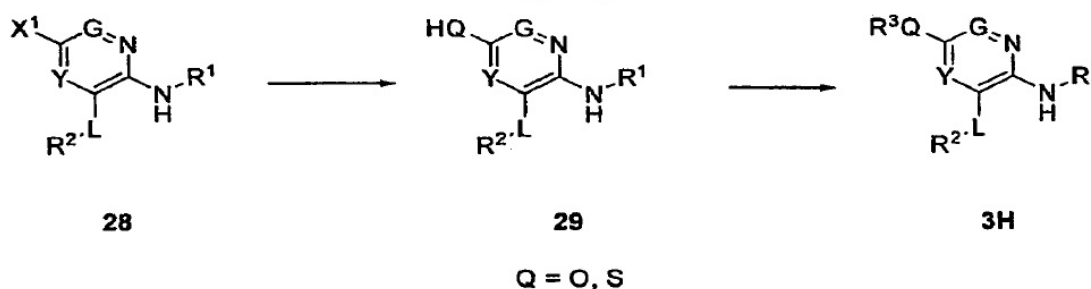
5

El Esquema I muestra un método de preparación del compuesto (3G) de Fórmula I donde Z es CR^3 . Según el Esquema I, el heterociclo halo-sustituido (28) (preparado mediante el método del Esquema A ó B) donde $\text{X}^1 = \text{Cl}$, Br ó I , se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de disolución de metil litio para eliminar el(los) protón(es) intercambiable(s), y a continuación es transmetalado con un reactivo de alquil litio tal como *n*-BuLi, *sec*-butil o *terc*-butil litio, o con un reactivo de Grignard tal como *i*-PrMg-haluro. A continuación, el anión resultante se hace reaccionar con un electrófilo para proporcionar el compuesto (3G). Los electrófilos adecuados incluyen, aunque sin limitación: 1) aldehídos, 2) nitrilos, 3) *N*-metoxi-*N*-metilamidas-(amidas de Weinreb), 4) dialquilsulfuros, 5) hexacloroetano, 6) trialquil boronatos, 7) cloruros de sulfonilo, 8) cloruros de sulfamilo, 9) isocianatos, 10) dióxido de carbono, 11) haluros de alquilo, 12) trifluoroyodometano, 13) reactivo de Mander, y 14) cloroformatos. Los ejemplos de compuestos de la presente invención que pueden prepararse de acuerdo al método del Esquema I incluyen los compuestos (3G) en los que R^3 es alquilo, fenilalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo (de $\text{R}^3\text{Si}(\text{CH}_2)_n\text{I}$), Cl , SH , SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, OR' , I , $\text{SCH}_2\text{R}'$, $\text{OCH}_2\text{R}'$, CO_2H , $\text{CH}(\text{OH})\text{-R}'$ y $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, donde R' es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo o arilo.

20

Alternativamente, el heterociclo halo-sustituido (28) puede ser convertido en el compuesto (3G) en el que R^3 es alquilo, arilo, heteroarilo, alqueno o alquino, mediante una reacción de acoplamiento mediada por un metal (p.ej., Cu ó Pd) tal como, aunque sin limitación, la reacción de Negishi, la reacción de Suzuki, la reacción de Sonogashira o la reacción de Stille.

Esquema J



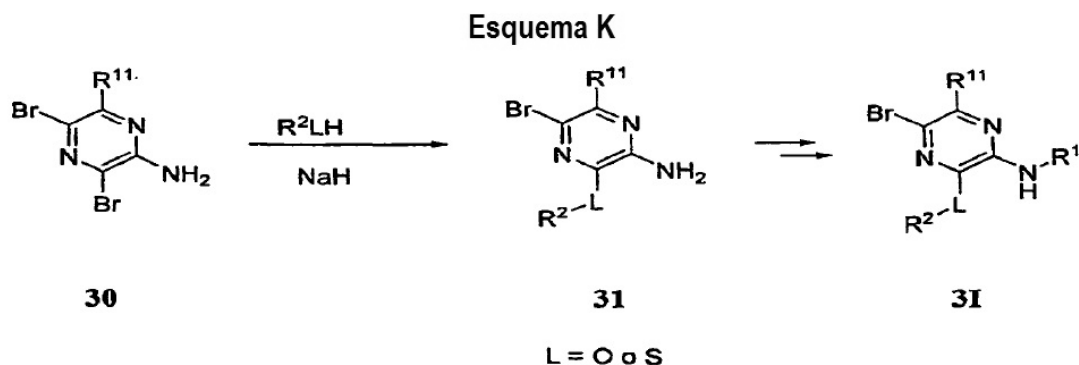
25

El Esquema J muestra un método de preparación de compuestos (3H) de Fórmula I, donde $\text{Z} = \text{C-SR}^3$ ó C-OR^3 , y $\text{Q} = \text{O}$ ó S , a partir de un heterociclo halo sustituido (28). Según el Esquema J, el heterociclo halo-sustituido (28), preparado mediante el método del Esquema A ó B, puede ser convertido en un tiol o alcohol (29) siguiendo uno de una serie de procedimientos. Según un método, el heterociclo halo-sustituido (28) se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de disolución de metil litio para eliminar el(los) protón(es) intercambiable(s), y a continuación es transmetalado con un reactivo de alquil litio tal como *n*-BuLi, *sec*-butil o *terc*-butil litio, o un reactivo de Grignard tal como *i*-PrMg-haluro. A continuación el anión resultante se hace reaccionar bruscamente bien con azufre elemental o bien con peróxido de bis(trimetilsililo) para formar el correspondiente compuesto sustituido con mercapto o hidroxilo (29). Alternativamente, el anión puede hacerse reaccionar de golpe con borato de trimetilo y ser oxidado con peróxido de hidrógeno (*J. Med. Chem.* (2004) 3089-3104) o con óxido de *N*-metil morfolina (*Syn. Lett.* (1995) 931-932) para producir el fenol (29). Como tercera ruta sintética, el haluro (28) puede ser convertido en condiciones mediadas por Pd a tiol o fenol (29) utilizando triisopropilsilanolato potásico (*Tetrahedron Letters* (1994) 3225-3226) o *terc*-butildimetilsilóxido sódico (*J. Org. Chem.*, (2002) 5553-5566). El tiol o fenol (29) pueden ser alquilados con una variedad de electrófilos usando condiciones de reacción estándares para proporcionar el correspondiente éter (3H) de Fórmula I. Los electrófilos adecuados incluyen, aunque sin limitación, haluros de alquilo, haluros bencílicos, heteroaril- CH_2X , haluros de cicloalquilo, aceptores de Michael, y haluros de heteroarilo activados tales como, aunque

35

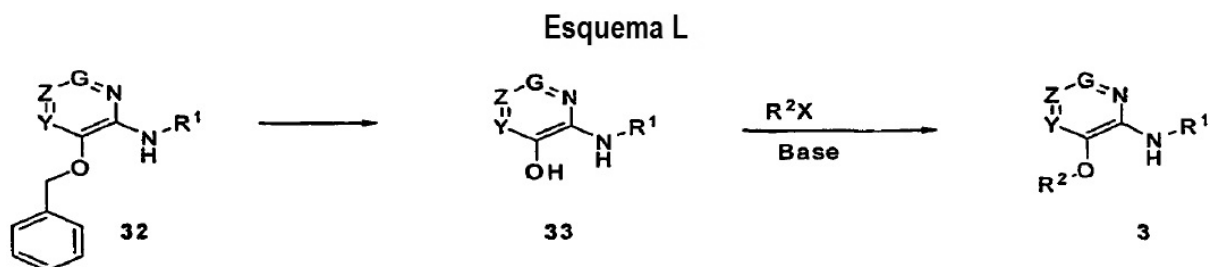
sin limitación, 2-fluorocianobenceno, 4-fluorocianobenceno, 2-fluoronitrobenzoceno, 4-fluoronitrobenzoceno, 2-cloro-4-nitropiridina, 2-halopiridina, 2-halopirimidina, 4-halopirimidina, haluros de arilo y haluros de heteroarilo.

5 Alternativamente, el haluro (28) puede ser convertido en un sulfuro de alquilo usando condiciones mediadas por Pd con sulfuros apropiadamente funcionalizados. Los ejemplos de dichos sulfuros incluyen, aunque sin limitación, ésteres de ácido 3-mercaptopropanoico, 3-mercaptopropanonitrilo ó 2-(trimetilsilil)etanotiol. Los sulfuros de este tipo pueden ser desprotegidos para el tior o pueden alquilarse con una variedad de electrófilos en condiciones estándar (*Chemical & Pharmaceutical Bulletin* (1990), 38(10), 2667-75).

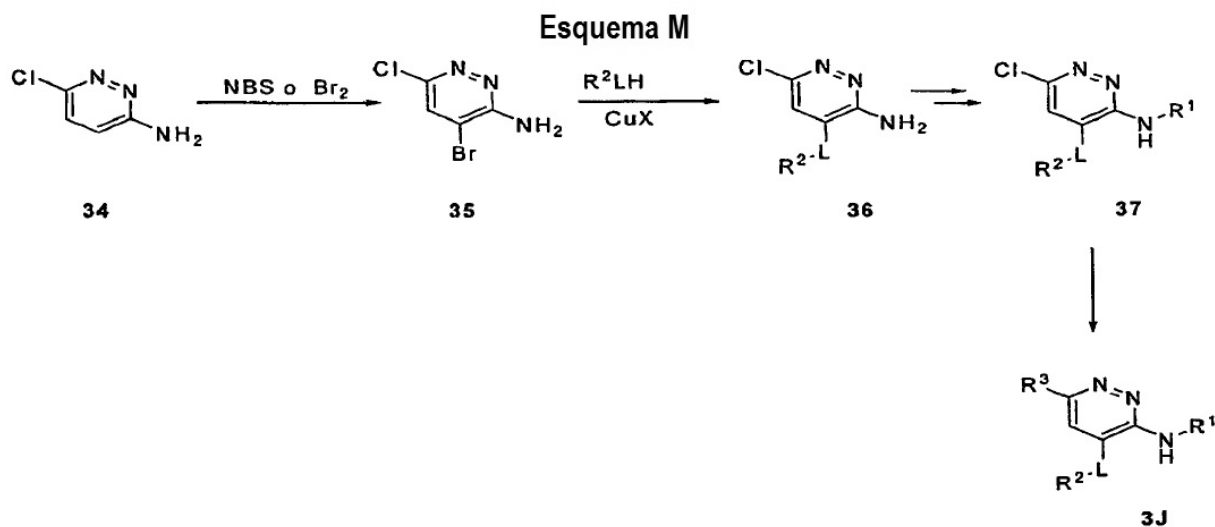


10 El Esquema K muestra un método de adición de un ligando L, donde L es O ó S, a un heterociclo central para proporcionar un compuesto (31) de Fórmula I en el que $G = CR^{11}$, $Z = C-Br$ e $Y = N$. Según el Esquema K, se hace reaccionar 2-amino-3,5-dibromopirazina (30) con R^2LH , donde L es O ó S, en presencia de una base adecuada tal como DMF o etanol para producir el compuesto (31) de manera regioselectiva. El compuesto (31) puede ser convertido en el compuesto (3I) de Fórmula I mediante el método del Esquema A ó B. El compuesto (3I) puede ser convertido en compuestos 5-sustituídos adicionales de Fórmula I mediante los métodos mostrados en el Esquema I ó J.

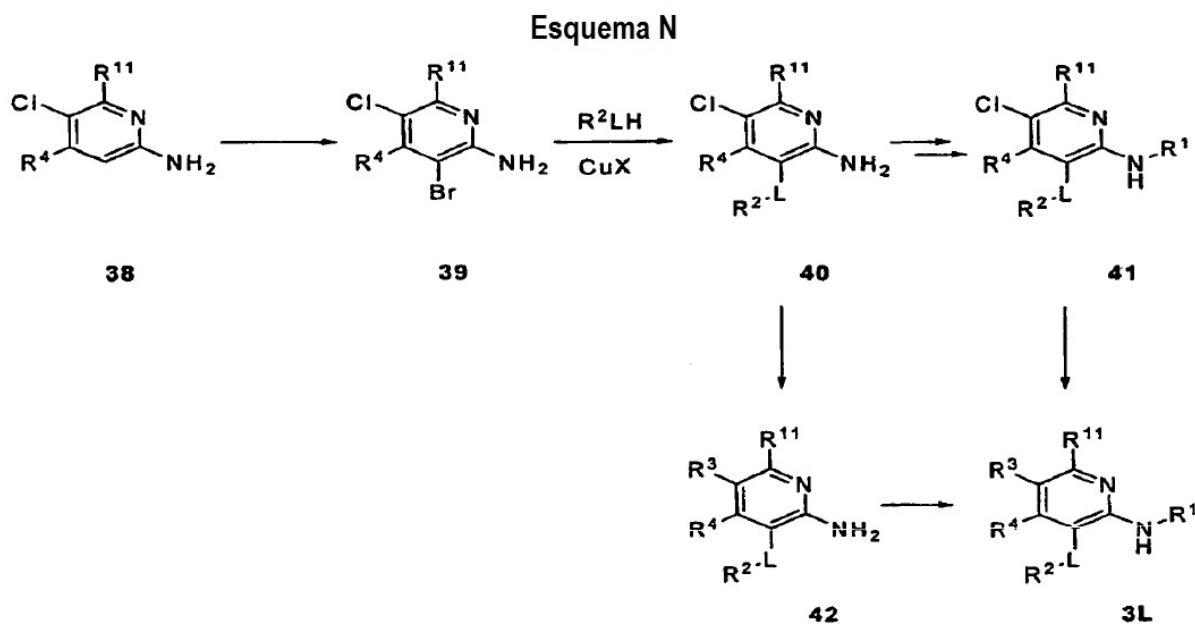
15



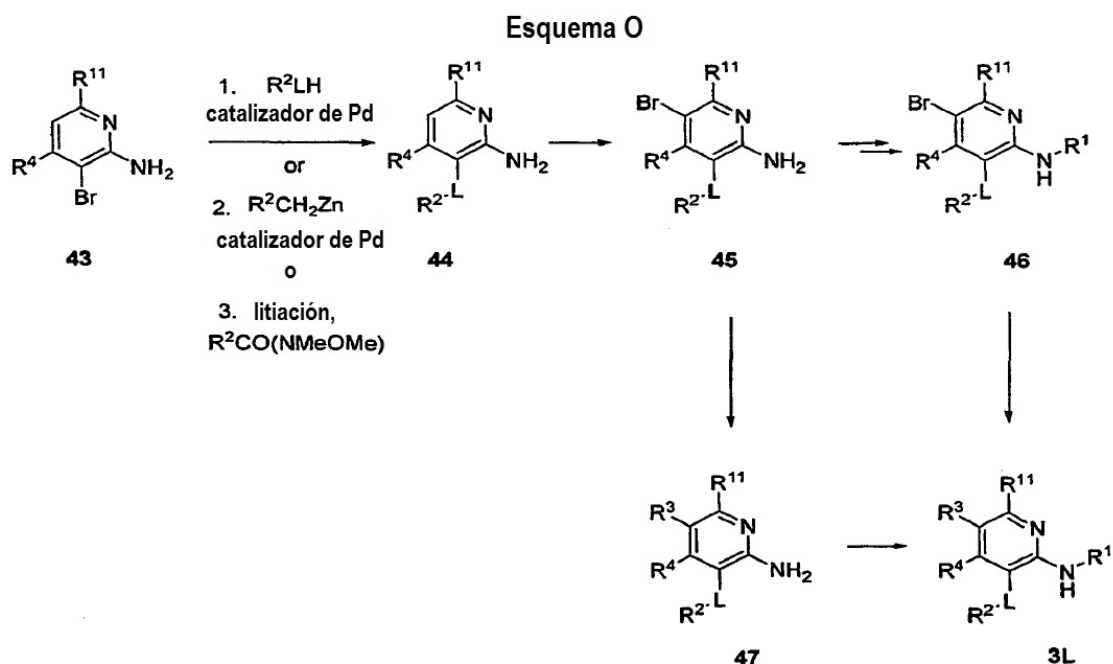
20 El Esquema L muestra un método alternativo para añadir el ligando OR^2 a un heterociclo central para proporcionar un compuesto (3) de Fórmula I donde L es O. Según el Esquema L, un éter de bencilo (32), preparado mediante el método del Esquema A ó B, puede ser convertido en el heterociclo sustituido con hidroxilo (33), por ejemplo mediante hidrólisis con un ácido fuerte (p.ej., HCl 6N) o mediante hidrogenación (p.ej., H_2 o formato de amonio en presencia de un catalizador metálico). La alquilación del heterociclo hidroxilado (33) con R^2X , donde $X = F, Cl, Br, I$ ó NR_3 , en presencia de una base tal como, aunque sin limitación, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como, aunque sin limitación, DMF, o mediante catálisis de cobre o paladio (es decir, reacción de Ullman) da lugar al compuesto (3) de Fórmula I.



El Esquema M muestra un método de preparación de un compuesto (3J) de Fórmula I en el que G = N, Z = CR³, Y = CH y L = O ó S. Según el Esquema M, se broma 6-cloropiridazin-3-amina (34) de forma regioselectiva con un agente de bromación adecuado tal como bromo, NBS, etc., para producir el compuesto (35). La reacción del compuesto (35) con R²LH (donde L es O ó S) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio, con o sin catalizador metálico (p.ej., CuI) en DMSO ó DMF da lugar de forma regioselectiva al compuesto (36). El compuesto (36) puede ser convertido en el compuesto clorado (37) de Fórmula I mediante el método del Esquema A ó B. El compuesto (37) puede ser convertido en un compuesto 5-sustituido (3J) de Fórmula I mediante el método del Esquema I ó J.

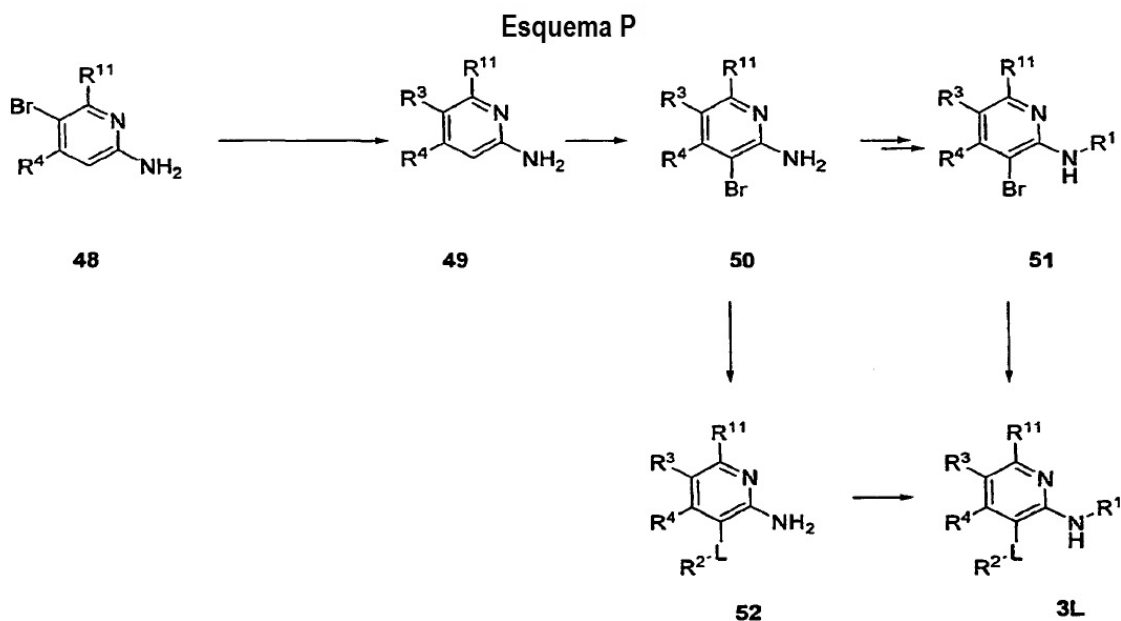


El Esquema N muestra un método de preparación de un compuesto (3L) de Fórmula I en el que G = CR¹¹, Z = CR³, Y = CR⁴ y L es O ó S. Según el Esquema N, la 2-aminopiridina (38) es bromada de forma regioselectiva con un agente de bromación adecuado tal como NBS o bromo para producir el compuesto (39). El compuesto bromado puede ser convertido en el compuesto (40) mediante reacción con R²LH (donde L es O ó S) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio, hidruro de sodio o trietilamina en presencia de un catalizador metálico (es decir; CuI ó Pd₂dba₃) en un disolvente adecuado tal como DMSO ó DMF. El producto clorado (40) puede ser convertido en el compuesto (41) mediante el método del Esquema A ó B. El compuesto (41) puede ser convertido en un compuesto 5-sustituido (3L) de Fórmula I mediante el método del Esquema I ó J. Alternativamente, la 2-aminopiridina clorada (40) puede ser convertida en un compuesto 5-sustituido (42) mediante el método del Esquema I ó J, y a continuación se puede añadir el grupo heterocíclico R¹ al compuesto (42) mediante el método del Esquema A ó B para producir el compuesto (3L).



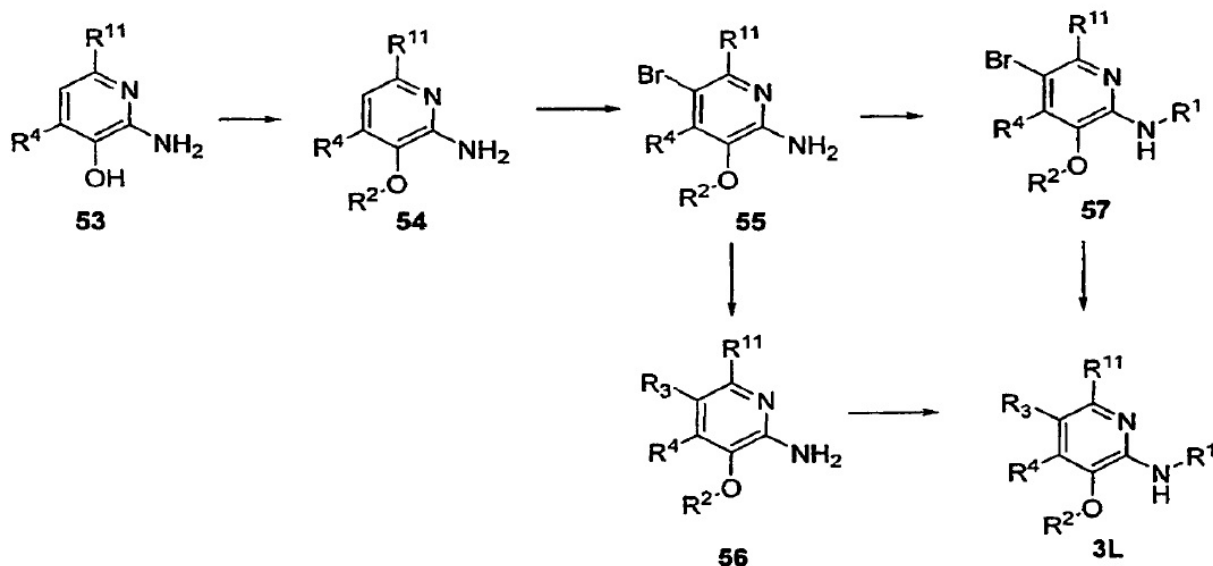
El Esquema O muestra un método de preparación de un compuesto (3L) de Fórmula I en el que G = CR¹¹, Z = CR³, Y = CR⁴ y L es O ó S. Según el Esquema O, la reacción del compuesto (43) con R²LH (donde L es O ó S) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio con o sin un catalizador metálico (es decir; Pd₂dba₃ o CuI) en DMSO ó DMF da lugar al compuesto (44) en el que L es O ó S. Alternativamente, la reacción del compuesto (43) con R²CH₂Zn en condiciones similares da lugar al compuesto (44) en el que L es CH₂. Para preparar el compuesto (44), en el que L es C=O, el compuesto (43) puede ser tratado en condiciones de litiación tal como se describe en el Esquema 1, seguido del tratamiento con R²CO(NMeOMe).

A continuación la 2-aminopiridina (44) es bromada de forma regioselectiva con un agente de bromación adecuado tal como NBS o bromo para producir el compuesto (45). El producto bromado (45) puede ser convertido en el compuesto (46) mediante el método del Esquema A ó B. El compuesto (46) puede ser convertido en compuestos 5-sustituídos (3L) de Fórmula I mediante el método del Esquema I ó J. Alternativamente, la 2-aminopiridina bromada (45) puede ser convertida en un compuesto 5-sustituído (47) mediante el método del Esquema I ó J, y a continuación se puede añadir el grupo heterocíclico al compuesto (47) mediante el método del Esquema A ó B para producir el compuesto (3L).

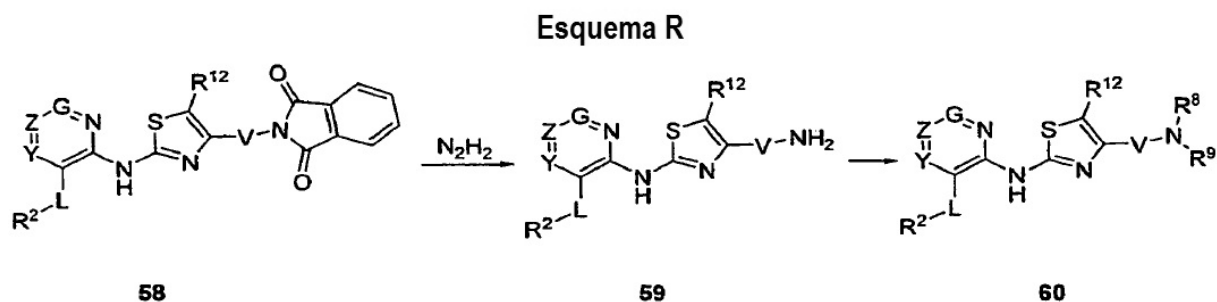


El Esquema P muestra un método alternativo de preparación de un compuesto (3L) de Fórmula I en el que G = CR¹¹, Z = CR³, Y = CR⁴ y L es O, S ó CH₂. Según el Esquema P, la reacción del compuesto (48), el cual no se encuentra disponible comercialmente, puede realizarse a partir de aminopiridinas comerciales a través de bromación regioselectiva en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro sódico, con o sin catalizador metálico (p.ej., Pd₂dba₃ ó CuI), en DMSO ó DMF da lugar al compuesto (49) mediante un método tal como: sustitución ipso (con R⁶OH ó R⁶SH para producir el compuesto (49) en el que R³ es OR⁶ ó SR⁶, respectivamente); formación de éter o tioéter Buchwald (con R⁶OH ó R⁶SH para producir el compuesto (49) donde R³ es OR⁶ ó SR⁶, respectivamente); una reacción de Negishi (con R³Zn); una reacción de Suzuki de arilo o alquilo (con R³B(OH)₂); una reacción de Heck, etc., según los procedimientos bien conocidos en bibliografía y presentados adicionalmente en los Ejemplos de esta memoria. A continuación la 2-aminopiridina (49) es bromada de forma regioselectiva con un agente de bromación adecuado tal como NBS o bromo para producir el compuesto (50). El producto bromado (50) puede ser convertido en el compuesto (51) mediante el método del Esquema A ó B. El compuesto (51) puede ser convertido en compuestos 5-sustituídos (3L) de Fórmula I mediante formación de éter o tioéter de Buchwald (con R²OH cuando L = O ó R²SH cuando L = S), reacciones de Negishi (con R²CH₂Z_n cuando L = CH₂), o mediante química de litación como la descrita en el Esquema 1 (cuando L es C=O) para proporcionar el compuesto (3L). Alternativamente, la 2-aminopiridina bromada (50) puede convertirse en primer lugar en el compuesto (52) usando química de Buchwald, Negishi o litación, y el compuesto (52) puede convertirse en el compuesto (3L) mediante el método descrito en el Esquema A ó B.

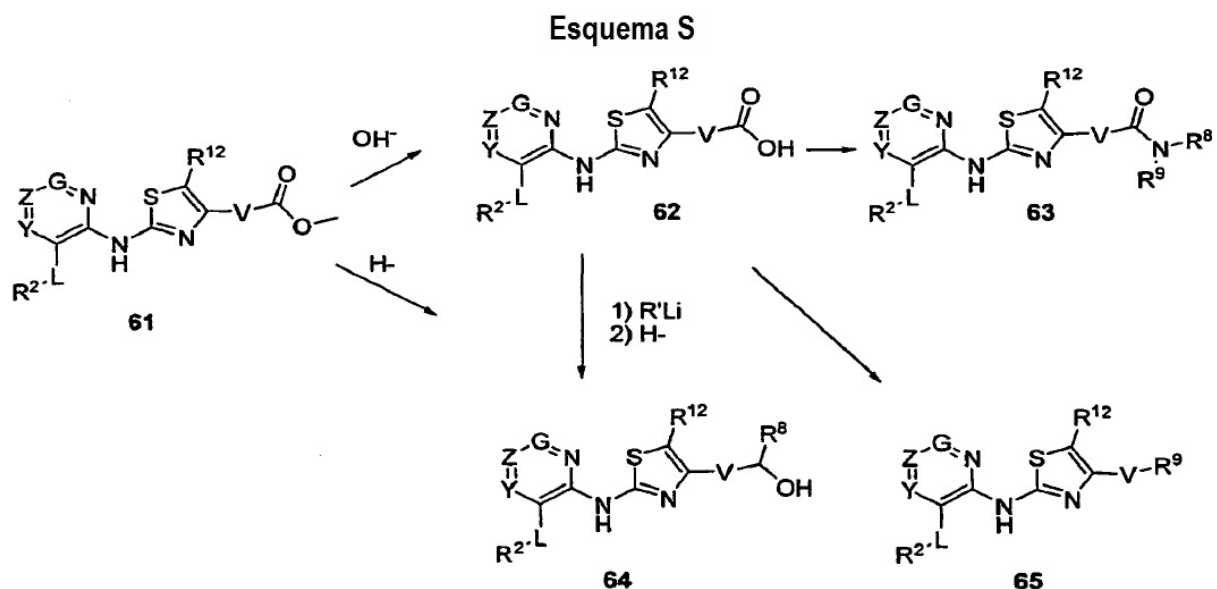
Esquema Q



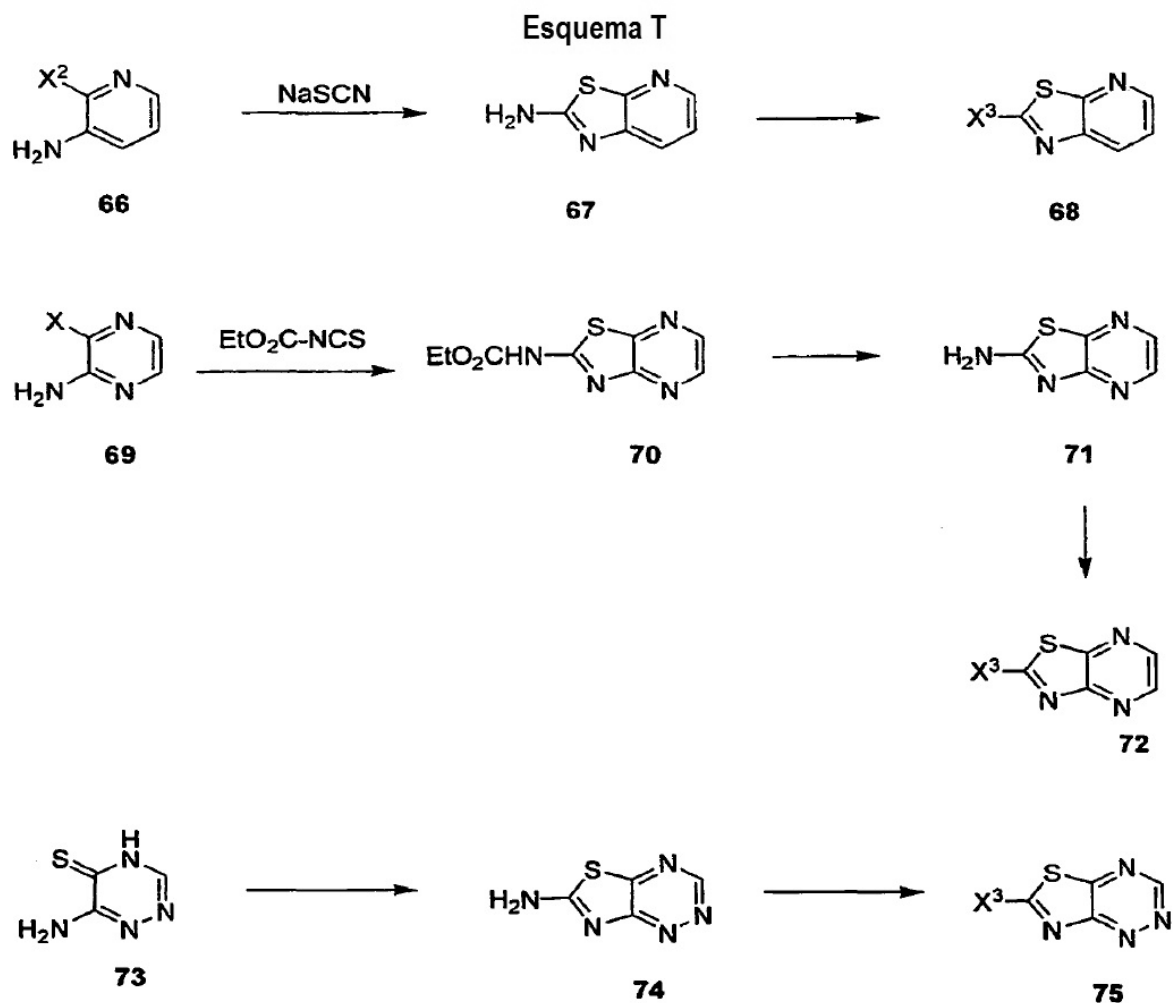
El Esquema Q muestra un método de preparación de un compuesto (3L) de Fórmula I donde G = CR¹¹, Z = CR³, Y = CR⁴ y L es O. El tratamiento del compuesto (53) con R²X en presencia de una base adecuada tal como carbonato de cesio o hidruro sódico, con o sin catalizador metálico, da lugar al compuesto 54. Los ejemplos de R²X que pueden utilizarse incluyen 2- y 4-nitrohalobencenos sustituidos, 2- y 4-cianohalobencenos sustituidos, 2-cloro-1-fluorobenceno, piridinas halogenadas y otros heterociclos halogenados. Cuando R²X contiene dos halógenos, el halógeno orto o para respecto a un grupo atractor de electrones se ve desplazado selectivamente en preferencia al halógeno meta sustituido, y el potencial de grupo saliente usando hidruro sódico como base es F > Cl > Br > I. De este modo se puede preparar un compuesto que contiene bromo adecuado para una funcionalización adicional. Por ejemplo, el uso de una versión bromada de 2-cloro-1-fluorobenceno con 3-hidroxi-2-amino piridina produce una versión bromada del compuesto (54). El bromuro se puede convertir en una variedad de grupos funcionales en esta etapa para formar otros análogos del compuesto (54) usando química de aniones o mediada por paladio. Posteriormente, el compuesto (54) puede ser bromado de forma regioselectiva para producir el compuesto (55). Este compuesto se puede convertir en el compuesto (56) mediante los métodos descritos en los Esquemas I ó J. El compuesto (56) es convertido entonces en el compuesto (3L) mediante los procedimientos de los Esquemas A ó B. Alternativamente, el compuesto (55) puede ser convertido en el compuesto (57) mediante los procedimientos descritos en los Esquemas A ó B, y a continuación ser convertido en el compuesto (3L) mediante los procedimientos descritos en los Esquemas I ó J.



5 El Esquema R muestra un método de preparación de compuestos de Fórmula I en el que R^1 es un tiazolilo sustituido. Según el Esquema R, el compuesto (58), que contiene ftalimida, donde V es alquileo sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo (que pueden ser preparados mediante el método del Esquema A ó B), puede ser convertido en la amina (59) por tratamiento con hidrazina. La amina (59) puede elaborarse a amida, carbamato, urea, tiourea, monoalquilamina, dialquilamina, amidina o guanidina (60) mediante métodos rutinarios descritos en bibliografía.



10 El Esquema S muestra un método alternativo de preparación de compuestos de Fórmula I en los que R^1 es un tiazolilo sustituido. Según el Esquema S, el compuesto (61), que contiene un éster, donde V es alquileo sustituido opcionalmente con uno o más grupos alquilo (que puede prepararse mediante el método del Esquema A ó B), puede ser convertido en ácido carboxílico (62) por reducción o hidrólisis con un hidruro o hidróxido, respectivamente. El compuesto (62) puede convertirse a alcohol (64) tras tratamiento con un reactivo de litio $R'Li$. Alternativamente, el ácido carboxílico (62) puede convertirse en una amida primaria, secundaria o terciaria (63) usando una variedad de métodos de acoplamiento conocidos por los especialistas en la técnica. El compuesto (62) también se puede
 15 convertir en el compuesto (65), donde R^9 es un grupo heterocíclico tal como, aunque sin limitación, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo o tiazolilo, mediante métodos de acoplamiento conocidos por los especialistas en la técnica.

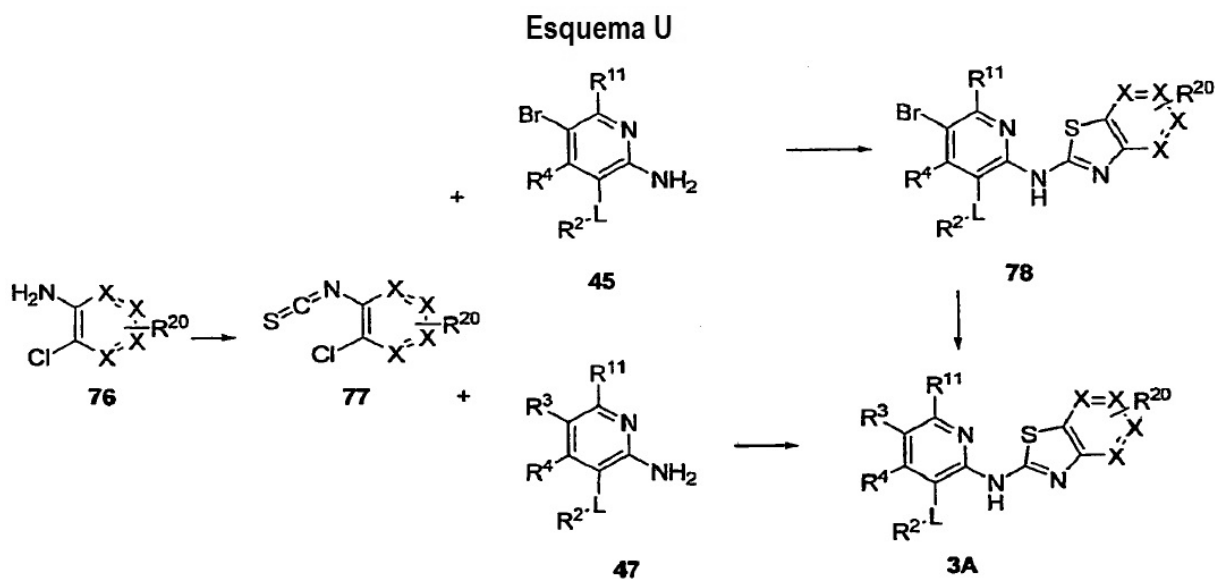


El Esquema T describe la preparación de los intermedios (68), (72) y (75) y de sus formas sustituidas adecuadas para uso en la preparación de compuestos de Fórmula (3A) en los que R^{12} y R^{13} forman un anillo heterocíclico condensado. Para preparar el intermedio (68), se hace reaccionar la 2-halo-3-aminopiridina (66) con un tiocianato (por ejemplo, tiocianato sódico o potásico) en medio ácido (por ejemplo, ácido acético) para producir tiazolopiridina (67). El compuesto (67) se convierte en el correspondiente compuesto 2-halo (68) mediante métodos estándar (por ejemplo, por diazotización de la amina con NaNO_2 y HX^3 , seguido de reacción con $\text{Cu}(\text{X}^3)_2$).

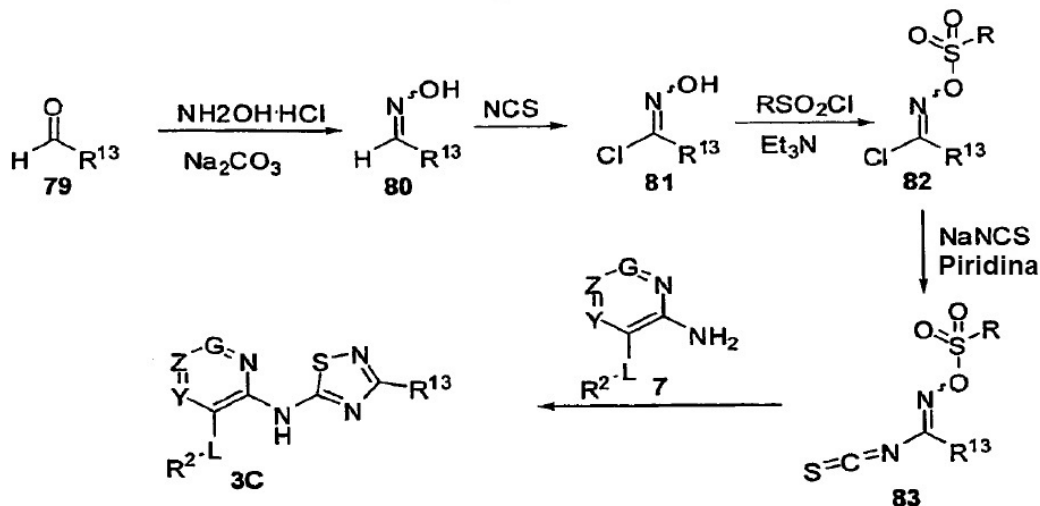
Para preparar el intermedio (72), la 2-amino-3-halopiridazina (69) se hace reaccionar con un isotiocianato protegido para producir 2-aminotiazolopiridazina (71) (Koren, B., et al., *Heterocycles* 1987, 26(3), 689-697). El compuesto aminoheterocíclico (71) se convierte en el correspondiente compuesto 2-halo (72), por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

Para preparar el intermedio (75), el compuesto (73) se convierte en la 2-aminotiazolotriazina (74), por ejemplo, usando el método de Jacobsen, et al., (*Aust. J. Chem.* 1987, 40(3), 491-499). El compuesto aminoheterocíclico (74) se convierte entonces en el correspondiente compuesto 2-halo (75), por ejemplo, como se ha descrito anteriormente.

Cabe destacar que los aminoheterociclos (68), (72) y (75) pueden ser funcionalizados adicionalmente si se desea, por ejemplo mediante halogenación del anillo de 6 miembros (por ejemplo con NBS o bromo). Dichos derivados halogenados pueden modificarse adicionalmente usando métodos bien conocidos.



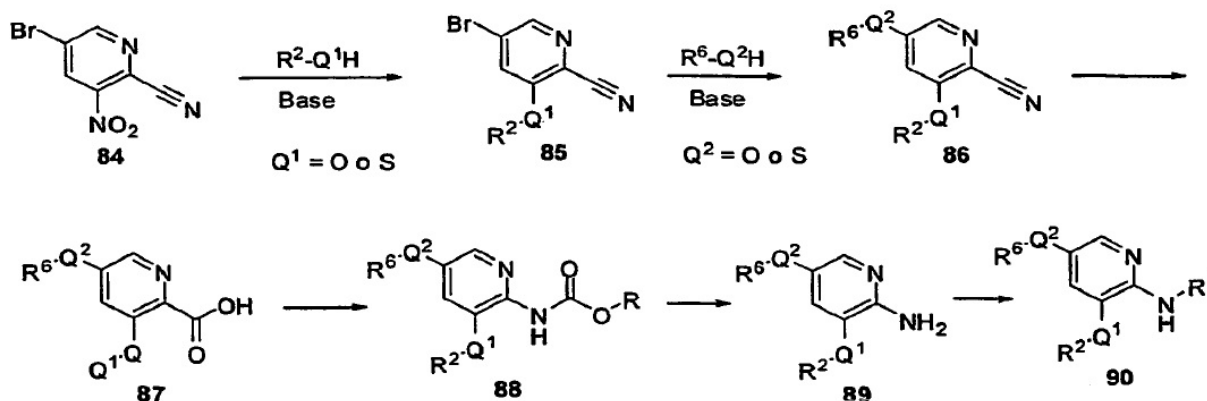
5

Esquema V

10 El Esquema V muestra un método alternativo para producir compuestos de la fórmula 3C en los que D^2 es N. La formación de oxima (80) a partir de aldehído (79) permite la cloración con N-clorosuccinimida en un disolvente adecuado, tal como DMF, para producir el compuesto (81). El compuesto (81) se sulfonila con un cloruro de sulfonilo que tiene la fórmula $R'SO_2Cl$ donde R es alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo) o arilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, toliilo) en presencia de una base, tal como, aunque sin limitación, trietilamina, para dar lugar al compuesto (82) (véase, por ejemplo, Gibbons, L. Patente de EE.UU. N° 3.983.246). La reacción del compuesto (82) con una sal de tiocianato, tal como NaNCS, en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, y en presencia de una base, tal como, aunque sin limitación, piridina, da lugar al intermedio activado (83) (véase, por ejemplo, Takeuchi, K., JP 2001081084). El intermedio (83) se puede hacer reaccionar in situ con un amino heterociclo (7) apropiado para producir compuestos de la estructura (3C) de la Fórmula I.

15

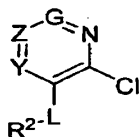
Esquema W



El Esquema W muestra un método alternativo para la construcción de compuestos de Fórmula I en los que G e Y son CH, Z es C-SR⁶ ó C-OR⁶, y L es O ó S. Partiendo de la 2-cianopiridina (84), disponible comercialmente, se puede lograr un desplazamiento nucleófilo selectivo con compuestos de la fórmula R²Q¹H, donde Q¹ es O ó S, y una base apropiada, tal como hidruro sódico, en un disolvente adecuado, tal como DMF, para producir el compuesto (85). La adición de un segundo nucleófilo que tiene la fórmula R⁶Q²H, donde Q² es O ó S, en condiciones similares, da lugar a la 2-cianopiridina funcionalizada (86). La hidrólisis del nitrilo se puede producir bajo muchas condiciones, siendo la preferida NaOH en etanol acuoso, para dar lugar al picolinato (87). Una isomerización de Curtius en presencia de un alcohol apropiado produce el carbamato (88). El carbamato se puede eliminar usando varias condiciones, dependiendo del alcohol usado en la etapa previa, para proporcionar la 2-aminopiridina (89). Empleando los procedimientos descritos en los Esquemas A, B ó T, se pueden sintetizar compuestos (90) de la Fórmula I a partir del compuesto (89).

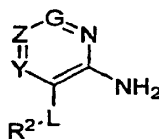
Por consiguiente, otra realización de la invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo, que comprende:

- 15 (a) hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula



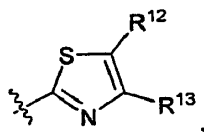
con un compuesto de la fórmula R¹NH₂ en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico; o

- (b) hacer reaccionar un compuesto correspondiente a la fórmula

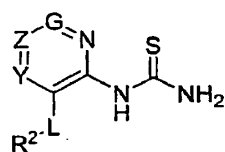


- 20 con un compuesto de la fórmula R¹-X, donde X es Cl ó Br, en presencia de un catalizador básico o un catalizador metálico; o

- (c) para un compuesto de Fórmula I en el que es



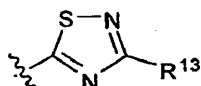
haciendo reaccionar un compuesto correspondiente a la fórmula



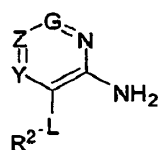
con un compuesto de la fórmula $R^{13}COCHR^{12}X$, donde X es un grupo saliente tal como OTs, Cl, Br, I ó NR_3 y R es alquilo C_1-C_6 , en presencia de una base; o

(d) para un compuesto de Fórmula I en el que es

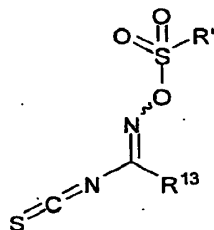
5



hacer reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula

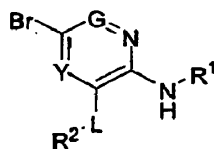


con un compuesto que tiene la fórmula



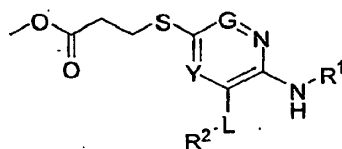
10 donde R' es alquilo C_1-C_6 o arilo sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 , en presencia de una base; o

(e) para un compuesto de Fórmula I en el que Z es SR^6 , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



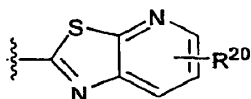
15 con un compuesto que tiene la fórmula R^6SSR^6 en presencia de una base adecuada, por ejemplo, un alquil litio tal como metil litio, butil litio, o una mezcla de los mismos; o

(e) para un compuesto de Fórmula I en el que Z es SR^6 , hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula

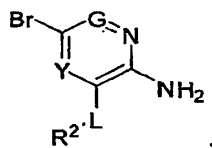


20 con un compuesto que tenga la fórmula R^6X en la que X es un grupo o átomo saliente tal como un halógeno (p.ej., F, Cl ó Br) o un sulfonato (p.ej., OMs ó OTs) en presencia de una base adecuada, por ejemplo un alcóxido de metal alcalino tal como t-butóxido de potasio; o

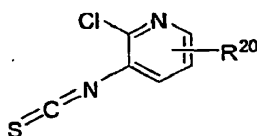
(f) para un compuesto de Fórmula I en el que R¹ es



hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula

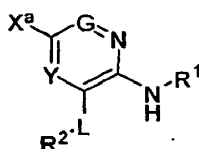


con un compuesto que tiene la fórmula



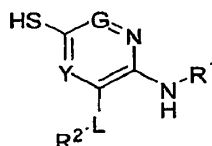
5 en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, a temperaturas elevadas, por ejemplo 80-110 °C; o

g) para un compuesto de Fórmula I en el que Z es CR³, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



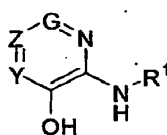
10 donde X^a es un grupo o átomo saliente (p.ej., un halógeno tal como Br, Cl ó I) con un compuesto que tiene la fórmula R³-X^b donde X^b es un grupo o átomo saliente, en presencia de una base adecuada (p.ej., un alquil litio tal como metil litio, butil litio o una combinación de los mismos); o

h) para un compuesto de Fórmula I en el que Z es C-SR⁶ y R⁶ es alquilo, CH₂-arilo, heteroarilo o arilo y donde dichos grupos R⁶ están sustituidos opcionalmente, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



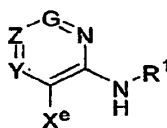
15 con un compuesto que tiene la fórmula R⁶-X^c donde X^c es un grupo o átomo saliente (p.ej., un halógeno tal como Cl ó Br) en presencia de una base adecuada; o

i) para un compuesto de Fórmula I en el que L es O, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



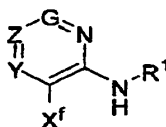
20 con un compuesto que tiene la fórmula R²-X^d, donde X^d es un grupo o átomo saliente (p.ej., un halógeno tal como Cl ó Br; o un grupo triflato o tosilato), en presencia de una base (p.ej., un carbonato de metal alcalino tal como CsCO₃) o en presencia de un catalizador de cobre o de paladio; o

j) para un compuesto de Fórmula I en el que L es O ó S, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



25 donde X^e es un grupo o átomo saliente (p.ej., Br, I ó OTf) con un compuesto que tiene la fórmula R²LH donde L es O ó S, respectivamente; en presencia de un catalizador de paladio (p.ej., Pd(OAc)₂ y un ligando) y una base adecuada (p.ej., K₂CO₃, NaH, NaOt-Bu) y un disolvente adecuado (p.ej., tolueno) a temperaturas que oscilan entre temperatura ambiente y 100°C; o

k) para un compuesto de Fórmula I en el que L es CH₂, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



5 donde X^f es un grupo o átomo saliente (p.ej., Cl, Br, I, OTf o acetiloxi) en presencia de un compuesto de organozinc que tiene la fórmula R²-Zn-X^g donde X^g es un haluro (p.ej., Cl, Br ó I) y un catalizador de níquel o paladio; y

eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

10 A la hora de preparar los compuestos de Fórmula I, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (p.ej., aminas primarias o secundarias, etc.) de los intermedios. La necesidad de dicha protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos amino-protectores adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-x-carbonilo (Fmoc). Los especialistas en la técnica pueden determinar fácilmente la necesidad de dicha protección. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Métodos de separación

15 En cualquiera de los métodos sintéticos de preparación de compuestos de Fórmula I, puede ser conveniente separar los productos de reacción unos de los otros y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas son separados y/o purificados hasta el grado deseado de homogeneidad mediante las técnicas habituales.

Métodos de tratamiento con compuestos de Fórmula I

20 Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos para el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad de glucoquinasa, o que pueden ser tratados activando glucoquinasa, que incluyen, aunque sin limitación, diabetes mellitus, deterioro de la tolerancia a glucosa; IFG (deterioro de los niveles de glucosa en ayunas) e IFG (deterioro de la glucemia en ayunas), así como otras enfermedades y trastornos tales como los discutidos en la presente memoria más adelante. Además, 25 los compuestos de la presente invención pueden usarse también para prevenir la progresión de los tipos límite, el deterioro de la tolerancia a glucosa, la IFG (deterioro en los niveles de glucosa en ayunas) o la IFG (el deterioro de la glucemia en ayunas), a diabetes mellitus.

30 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trate o prevenga la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúe, alivie o elimine uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) prevenga o retrase la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria. La cantidad de un compuesto de Fórmula I que se corresponderá con dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de enfermedad y su gravedad, la identidad (p.ej., el peso) del mamífero que necesite el tratamiento, pero no obstante los especialistas en la técnica la pueden determinar de manera rutinaria.

35 Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren ambos al tratamiento terapéutico y a medidas profilácticas o preventivas, en las que el objetivo es prevenir o frenar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, aunque sin limitación, alivio de síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado de la enfermedad (es decir, sin empeoramiento), retraso o reducción de la progresión de la enfermedad, alivio o paliación del estado de la enfermedad, y remisión (tanto parcial como total), tanto detectable como indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia respecto a la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento. Aquellos 40 que necesitan el tratamiento incluyen a los que ya padecen la afección o trastorno así como a los que son propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que la afección o trastorno debe ser prevenido.

45 Tal como se usa en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene, o que está en riesgo de desarrollar, una enfermedad descrita en la presente memoria, e incluye, aunque sin limitación, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsteres y primates, incluyendo humanos.

50 En determinadas realizaciones, los compuestos de esta invención son útiles para tratar la diabetes mellitus. La diabetes mellitus es una afección en la que el nivel de glucosa en plasma en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) es igual o superior a 126 mg/dL (evaluado en dos ocasiones) y el nivel de glucosa en plasma a las 2 horas en un ensayo de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (OGTT) es igual o superior a 200 mg/dL. Otros síntomas clásicos adicionales incluyen polidipsia, polifagia y poliuria.

En determinadas realizaciones, los compuestos de esta invención son útiles para tratar el síndrome del deterioro en la tolerancia a glucosa (IGT). El IGT se diagnostica por la presentación de un nivel de glucosa en plasma en ayunas inferior a 126 mg/dL y un nivel a las 2 horas de exposición a glucosa oral superior a 140 mg/dL.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos de complicaciones diabéticas tales como, aunque sin limitación, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético), enfermedades infecciosas (p.ej., infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección del tracto gastrointestinal, infección de tejido blando dérmico, infección de miembro inferior, etc.), gangrena diabética, xerostomía, deterioro del sentido del oído, enfermedad cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, etc.
- 10 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, aunque sin limitación, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la sangre) que incluye dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la sangre) que incluye el tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, restenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (p.ej., nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomerulosclerosis, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal, etc.), infarto de miocardio, angina de pecho y enfermedad cerebrovascular (p.ej., infarto cerebral, apoplejía cerebral).
- 15
- 20 Los compuestos de la presente invención también se pueden usar como agentes profilácticos o terapéuticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, aunque sin limitación, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome de resistencia a insulina, enfermedades inflamatorias (p.ej., artritis reumatoide crónica, espondilitis deformans, osteoartritis, lumbago, gota, inflamación post-operatoria o traumática, remisión de hinchamiento, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (que incluye esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerativa), pancreatitis, síndrome de obesidad visceral, caquexia (p.ej., caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovario policístico, distrofia muscular, tumor (p.ej., leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome de intestino irritable, diarrea aguda o crónica, espondilitis deformans, osteoartritis, remisión de hinchamiento, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, SIDS (síndrome de muerte súbita del infante), y otros similares.
- 25
- 30

Esta invención también proporciona un compuesto de Fórmula I para uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad de glucoquinasa, o que pueden ser tratados activando glucoquinasa.

- 35 Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de Fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad de glucoquinasa, o que pueden ser tratados activando glucoquinasa.

Terapia de combinación

- Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales, tal como se describe a continuación en la presente memoria. La dosis del segundo fármaco puede seleccionarse de forma apropiada en base a una dosis empleada clínicamente. La proporción del compuesto de la presente invención y del segundo fármaco se puede determinar apropiadamente según el sujeto de administración, la ruta de administración, la enfermedad objetivo, la condición clínica, la combinación y otros factores. En los casos en los que el sujeto de administración es un humano, por ejemplo, el segundo fármaco se puede usar en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de la presente invención.
- 40
- 45 El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o del régimen de dosificación preferiblemente tiene actividades complementarias a las del compuesto de esta invención, de tal modo que no se afectan el uno al otro de forma adversa. Dichos fármacos están presentes de forma adecuada en cantidades que son efectivas para el propósito pretendido. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención con un segundo fármaco, tal como se describe en la presente memoria.
- 50 Un compuesto de esta invención y el(los) ingrediente(s) adicional(es) farmacéuticamente activo(s) pueden administrarse conjuntamente en una composición farmacéutica unitaria o de forma separada y, cuando se administran de forma separada esto puede producirse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Dicha administración secuencial puede estar próxima en el tiempo o remota en el tiempo. Las cantidades del compuesto de esta invención y el(los) segundo(s) agente(s), y los tiempos relativos de administración, se seleccionarán con el objetivo de alcanzar el efecto terapéutico combinado deseado.
- 55

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto alcanzado cuando los ingredientes activos usados conjuntamente es superior a la suma de los efectos que se producen cuando se usan los compuestos por separado. Se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son:

(1) formulados conjuntamente y administrados en una formulación combinada de dosis unitaria; (2) administrados alternativamente o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se administran en terapia alterna, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando los compuestos son administrados o suministrados secuencialmente, p.ej., mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la
5 terapia alterna, se administra secuencialmente, es decir, en serie, una dosis efectiva de cada ingrediente activo, mientras que en la terapia de combinación, se administran conjuntamente dosis efectivas de dos o más ingredientes activos.

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

Los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (p.ej., tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidaestat (SNK-860), CT-112), factores neurotróficos (p.ej., NGF, NT-3, BDNF), promotores de secreción de producción de factor neurotrófico, inhibidores de PKC (p.ej., LY-333531), inhibidores de AGE (p.ej., ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226), secuestradores de oxígeno activo (p.ej., ácido tiótico), y vasodilatantes cerebrales (p.ej., tiapuride, mexiletina).

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con agentes antihiperlipidémicos. La evidencia epidemiológica ha establecido firmemente a la hiperlipidemia como un factor de riesgo principal en la aparición de enfermedad cardiovascular (CVD, del inglés "cardiovascular disease") debido a la aterosclerosis. En los últimos años, se ha puesto el énfasis en disminuir los niveles de colesterol en plasma, y de colesterol de lipoproteína de baja densidad en particular, como paso esencial en la prevención de CVD. La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre los sujetos diabéticos, al menos en parte debido a la existencia en esta población de múltiples factores de riesgo independientes. El tratamiento con éxito de la hiperlipidemia en la población general, y en particular en sujetos diabéticos, es por tanto de una importancia médica excepcional. Los ejemplos de agentes antihiperlipidémicos incluyen, aunque sin limitación, compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis de colesterol (p.ej., cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina o sus sales, etc.), inhibidores de escualeno sintasa o compuestos de fibrato (p.ej., bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato) que tienen una acción de reducción de triglicéridos, y otros similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse, por ejemplo, en combinación con agentes hipotensivos. La hipertensión ha sido asociada a niveles elevados de insulina en sangre, una afección conocida como hiperinsulinemia. La insulina, un péptido hormonal cuyas acciones principales son promover la utilización de glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y almacenamiento de lípidos neutros, también actúa para promover el crecimiento de células vasculares y para aumentar la retención de sodio en el riñón, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden llevarse a cabo sin afectar a los niveles de glucosa y son una causa conocida de hipertensión. El crecimiento de la vasculatura periférica, por ejemplo, puede provocar la constricción de los capilares periféricos, mientras que la retención de sodio aumenta el volumen sanguíneo. Por tanto, una reducción de los niveles de insulina en hiperinsulinémicos puede prevenir el crecimiento vascular anormal y la retención anormal de sodio provocados por niveles elevados de insulina, aliviando así la hipertensión. Los ejemplos de agentes hipotensivos incluyen, aunque sin limitación, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (p.ej., captopril, enalapril, delapril), antagonistas de angiotensina II (p.ej., candesartan cilexetil, losartan, eprosartan, valsartan, termisartan, irbesartan, tasosartan), antagonistas de calcio (p.ej., manidipina, nifedipina, nifedipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina), y clonidina.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con agentes antiobesidad. El término "obesidad" implica un exceso de tejido adiposo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de muchas enfermedades muy comunes tales como la diabetes, la aterosclerosis y la hipertensión. Hasta cierto punto el apetito está controlado por áreas discretas del hipotálamo: un centro de alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). El córtex cerebral recibe señales positivas del centro de alimentación que estimulan las ganas de comer, y el centro de saciedad

modula este proceso enviando impulsos inhibidores al centro de alimentación. Varios procesos reguladores pueden influir en dichos centros hipotalámicos. El centro de saciedad puede ser activado por los aumentos de la glucosa en plasma y/o la insulina en plasma que siguen a una comida. Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen, aunque sin limitación; fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (p.ej., dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexamfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex), inhibidores de lipasa pancreática (p.ej., orlistat), agonistas beta-3 (p.ej., CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), péptidos anorécticos (p.ej., leptina, CNTF (Factor Neurotrófico Ciliar) y agonistas de colecistoquinina (p.ej., lintript, FPL-15849).

Rutas de administración

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier ruta apropiada a la afección que va a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen oral, parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Cabe destacar que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la condición del receptor. Cuando se administre el compuesto oralmente, se puede formular como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra parenteralmente, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma de dosis unitaria inyectable, tal como se detalla a continuación.

Formulaciones farmacéuticas

Para usar un compuesto de esta invención en el tratamiento terapéutico (que incluye un tratamiento profiláctico) de mamíferos que incluyen humanos, normalmente se formula de acuerdo a la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de esta invención. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, blísters, etc. El recipiente puede fabricarse con una variedad de materiales, tal como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de esta invención o una formulación del mismo que es efectiva para tratar la afección, y puede tener un puerto de acceso esterilizado (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica).

Ejemplos

A fin de ilustrar la invención, se incluyen los siguiente ejemplos. No obstante, debe entenderse que dichos ejemplos no limitan la invención y que únicamente pretenden sugerir un método para llevar a la práctica la invención. Las personas especialistas en la técnica reconocerán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar una serie de activadores de glucoquinasa adicionales de la invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos de acuerdo a la invención no incluidos en los ejemplos puede llevarse a cabo con éxito realizando modificaciones evidentes para los especialistas en la técnica, p.ej., protegiendo de forma apropiada grupos de interferencia, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica diferentes a los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerán otras reacciones descritas en la presente memoria o conocidas en la técnica como aplicables a la preparación de otros compuesto de la invención.

Los compuestos de esta invención también incluyen los compuestos de los Ejemplos 1-478 descritos a continuación, con la excepción de los ejemplos marcados como "ejemplos de referencia". Se observó que los compuestos marcados como "Ejemplos de Referencia" son poco activos en los ensayos *in vitro* descritos a continuación, y se proporcionan para ilustrar una metodología representativa para la preparación de compuestos de Fórmula I.

En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario todas las temperaturas están establecidas en grados Celsius. Los reactivos fueron adquiridos a suministradores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y fueron usados sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario.

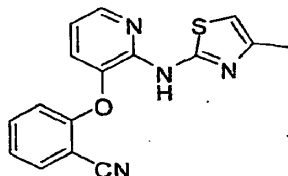
Las reacciones establecidas a continuación fueron llevadas a cabo de forma general bajo presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción fueron ajustados típicamente con septums de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante jeringa. El material de vidrio fue secado en estufa y/o con aplicación de calor.

La cromatografía en columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tiene una columna de gel de sílice o un cartucho de sílice SepPak (Waters). Los espectros de RMN de ^1H fueron registrados en un instrumento Varian que opera a 400 MHz. Los espectros de RMN de ^1H fueron obtenidos como disoluciones en CDCl_3 ó $d_6\text{-DMSO}$ (presentados en ppm), usando (7,25 ppm) o tetrametilsilano (0,00 ppm) como patrón de

referencia (7,25 ppm). Cuando se presentan multiplicidades de pico, se emplean las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, están presentadas en hertzios (Hz).

Ejemplo 1

5 2-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo

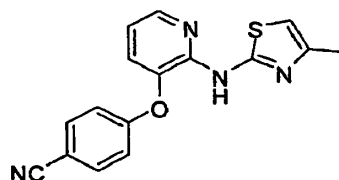


10 Etapa A: 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)benzonitrilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con 2-cloropiridin-3-ol (2,5 g, 19 mmol), 2-fluorobenzonitrilo (2,6 g, 21 mmol) y carbonato potásico (6,7 g, 48 mmol) en DMF (10 mL) y se calentó a 90 °C durante 1,5 días. Se añadió agua, y la mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10-20% en hexanos como eluyente para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido blanquecino (2,1 g, 47% de rendimiento).

15 Etapa B: 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)benzonitrilo (0,667 g, 2,89 mmol), 4-metiltiazol-2-amina (0,300 g, 2,63 mmol), fosfato potásico (0,614 g, 2,89 mmol) y tolueno (7 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (0,0602 g, 0,0657 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0418 g, 0,0723 mmol), y se desgasificó la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C y se desgasificó, se añadió agua (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10-40% en hexanos como eluyente para dar lugar al compuesto del título en forma de sólido amarillo (0,385 g, 46,6% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,19 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,39 (m, 1H), 2,29 (d, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 309 (100).

25 Ejemplo 2

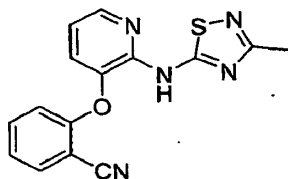
4-(2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo



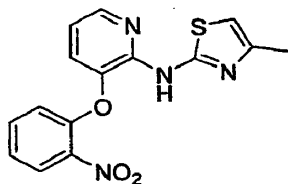
30 Preparado según el método del Ejemplo 1, partiendo de 4-(2-cloropiridin-3-iloxi)benzonitrilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,19 (dd, 1H); 7,62 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,87 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 2,28 (d, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 309 (100).

Ejemplo 3

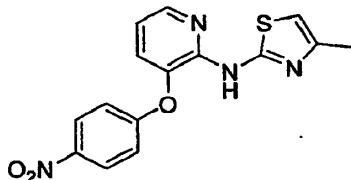
2-(2-(3-Metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo



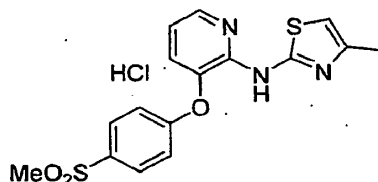
35 Preparado según el método del Ejemplo 1, Etapa B, partiendo de 2-(2-cloropiridin-3-iloxi)benzonitrilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,14 (bs, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 2,52 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 310 (100).

Ejemplo 4 (Ejemplo Representativo)**N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(2-nitrofenoxi)piridin-2-amina**

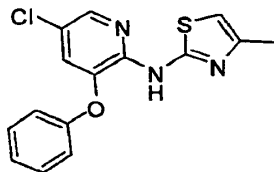
- 5 Preparado según el método del Ejemplo 1, Etapa B, partiendo de 4-metiltiazol-2-amina. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 10,12 (bs, 1H), 8,13 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,71 (dt, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,23 (m, 1H), 2,28 (d, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 329$ (100).

Ejemplo 5**N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(4-nitrofenoxi)piridin-2-amina**

- 10 Preparado según el método del Ejemplo 1, Etapa B, partiendo de 4-metiltiazol-2-amina. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,30 (bs, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 2,36 (d, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 329$ (100).

Ejemplo 6**Hidrocloreuro de 3-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina**

- 15 Preparado según el método del Ejemplo 1, partiendo de 2-cloro-3-(4-(metilsulfonil)fenoxi)piridina. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,28 (dd, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 6,74 (bs, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,26 (d, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 362$ (100).

Ejemplo 7**5-Cloro-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

- 25 Etapa A: 3-bromo-5-cloropiridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 5-cloropiridin-2-amina 880 g, 622,3 mmol) y CHCl_3 (100 mL). Se añadió bromo (31,98 mL, 622,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato saturado y NaHSO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (113,8 g, 88,1% de rendimiento) en forma de sólido tostado. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,97 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 6,44 (bs, 2H).

- 30 Etapa B: 5-cloro-3-fenoxipiridin-2-amina: 3-Bromo-5-cloropiridin-2-amina (50,0 g, 241 mmol), fenol (45,4 g, 482 mmol), óxido de cobre (I) (1,72 g, 12,1 mmol), (E)-2-hidroxibenzaldehído oxima (6,61 g, 48,2 mmol), Cs_2CO_3 (157 g, 482 mmol) y tamiz molecular 3A en polvo (72,3 g) fueron colocados en DMF (300 mL) y se calentaron a 110 °C durante 3 días. La reacción se enfrió y después se filtró en celite. A continuación la reacción se particionó en agua y

éter. Se formó una emulsión y se filtró a través de un tapón de celite. El agua fue extraída con éter y después se secó, se filtró y se concentró. El material resultante fue purificado en una primera cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 5-10% en hexanos), y después en una segunda columna para dar lugar al compuesto del título (8,00 g, 15,0% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,80 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 4,76 (bs, 2H); Espectro de masas (apci) $m/z = 221$ (100).

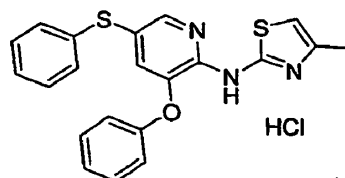
Etapa C: 1-benzoil-3-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea: 5-cloro-3-fenoxipiridin-2-amina (8,493 g, 38,490 mmol) e isotiocianato de benzoilo (6,9096 g, 42,339 mmol) fueron colocados en THF (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el THF. Se preparó una suspensión añadiendo Hexanos:EtOAc (9:1). La suspensión fue filtrada y el sólido lavado con hexanos y después secado para dar lugar al compuesto del título (13,752 g, 93,1% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 11,84 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53 (t, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 7,18 (m, 2H); Espectro de masas (apci) $m/z = 383,1$ (M+H).

Etapa D: 1-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 1-benzoil-3-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea (13,752 g, 35,826 mmol) y THF (100 mL). Se añadió NaOH 3M (119,42 mL, 358,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. Los sólidos resultantes fueron filtrados, lavados con agua y secados para proporcionar el compuesto del título (9,49 g, 94,689% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,97 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,49 (t, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, 2H); Espectro de masas (apci) $m/z = 279,9$ (M+H).

Etapa E: 5-cloro-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Una mezcla de 1-cloropropan-2-ona (3,827 g, 41,36 mmol), 1-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea (8,265 g, 29,54 mmol), trietilamina (7,001 mL, 50,23 mmol), y etanol (30 mL) se sometió a reflujo durante 3 horas. El etanol se eliminó hasta aproximadamente un tercio del volumen original, y a continuación la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se filtró. Los sólidos fueron lavados con etanol frío y se secaron para producir el compuesto del título (8,35 g, 88,96% de rendimiento) en forma de polvo amarillo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,94 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,23 (s, 3H); Espectro de masas (apci) $m/z = 318,2$ (M+H).

Ejemplo 8

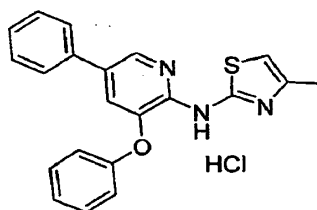
Hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(feniltio)piridin-2-amina



Se colocó 5-cloro-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina (0,150 g, 0,472 mmol) en THF (30 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente MeLi (0,369 mL, 0,590 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió butillitio (0,236 mL, 0,590 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió 1,2-difenildisulfano (0,103 g, 0,472 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 15 minutos. La reacción se detuvo bruscamente con cloruro de amonio y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 10-20% en hexanos), y después mediante cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (0,0572 g, 28,3% de rendimiento) tras formación de una sal. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,94 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 2,23 (s, 3H); Espectro de masas (apci) $m/z = 392,2$ (M+H-HCl).

Ejemplo 9

Hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-fenilpiridin-2-amina

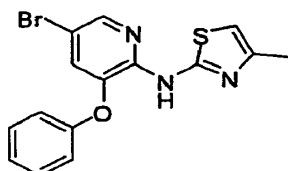


5-Cloro-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina (0,150 g, 0,472 mmol), ácido fenilborónico (0,0691 g, 0,566 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0545 g, 0,0472 mmol), en DME (10 mL) y Na_2CO_3 2M (5 mL), fueron colocados en una matraz de fondo redondo, se calentó a 80 °C durante una noche. Se añadió un equivalente extra de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0545 g,

0,0472 mmol), y ácido fenilborónico (0,0691 g, 0,566 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante 2 semanas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y después mediante cromatografía de fase inversa para producir el compuesto (0,0134 g, 7,17% de rendimiento) tras formación de una sal. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,53 (d, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,45 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 2,29 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 360,3 (M+H-HCl).

Ejemplo 10

5-Bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina



10 Etapa A: 3-fenoxipiridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 7 Etapa A, partiendo de bromopiridin-2-amina, fenol y (E)-2-hidroxibenzaldehído oxima (20,61 g, 150,3 mmol).

15 Etapa B: 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina: Se colocó 3-fenoxipiridin-2-amina (20,50 g, 110,1 mmol) en ácido acético (50 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente bromo (d 3,12) (7,049 mL, 137,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en bisulfito sódico saturado e hielo y se dejó reposar durante una noche. Los sólidos fueron retirados mediante filtración y se lavaron con agua para dar lugar a la 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina pura. A continuación, el filtrado fue extraído con CH_2Cl_2 varias veces, se combinó y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (EtOAc al 5-20% en hexanos) para producir más 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina (rendimiento total: 22,69 g, 77,74% de rendimiento).

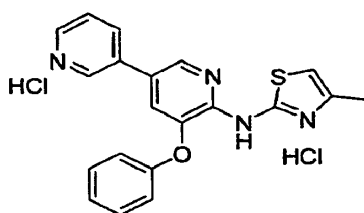
20 Etapa C: 1-benzoil-3-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea: Preparada según el método del Ejemplo 7 Etapa C.

Etapa D: 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea: Preparada según el método del Ejemplo 7 Etapa D.

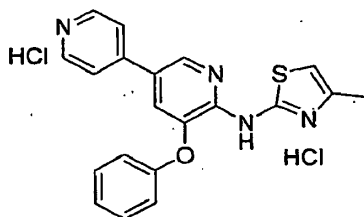
Etapa E: 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 7 Etapa E, usando 1-cloropropan-2-ona. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,90 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,23 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 364,1 (M+H).

25 Ejemplo 11

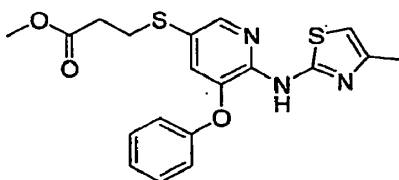
Dihidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina



30 Se combinó 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina (0,070 g, 0,1932 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (0,02850 g, 0,2319 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,02233 g, 0,01932 mmol), DME (10 mL), y bicarbonato sódico 2M (2 mL), se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 30-40% en hexano) para dar lugar a N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina. Se disolvió N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina en CH_2Cl_2 y se añadió HCl 2M para dar lugar a dihidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina (0,050 g, 59,71% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,19 (d, 1H), 8,78 (dd, 1H), 8,70 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 2,28 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 361,2 (M+2H-HCl).

Ejemplo 12**Dihidrocloruro de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina**

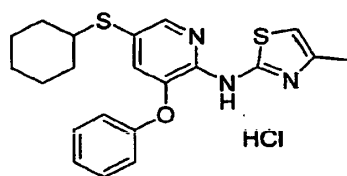
- 5 Preparado según el método del Ejemplo 11, usando 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina y ácido piridin-4-ilborónico. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,96 (d, 1H), 8,86 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,26 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 361,3 ($M+2H-HCl$).

Ejemplo 13**Metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato**

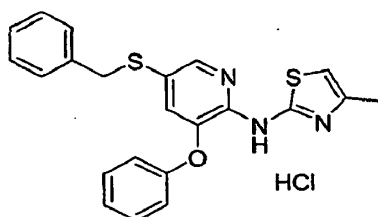
- 10 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina (350 mg, 0,966 mmol), Pd_2dba_3 (22,1 mg, 0,024 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (27,9 mg, 0,048 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,33 mL, 1,9 mmol), metil 3-mercaptopropanoato (0,12 mL, 1,1 mmol), y dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 40% en hexanos) para producir el compuesto del título (328 mg, 84,5% de rendimiento) en forma de sólido amarillo claro. Se preparó la sal de HCl para caracterización. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,18 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,07 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,29 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 402,2 (100)($M+H-HCl$).
- 15

Ejemplo 14

- 20 **Hidrocloruro de N-(5-(ciclohexiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**



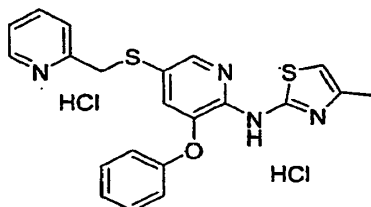
- 25 Preparado según el método del Ejemplo 13, usando 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina y ácido ciclohexanotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,17 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,23 (m, 5H); Espectro de masas (esi) m/z = 398,2 (100)($M+H-HCl$).

Ejemplo 15**Hidrocloruro de N-(5-(benziltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

Preparado según el método del ejemplo 13, usando 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina y ácido fenilmetanonotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,08 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 7H), 6,98 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 406,2$ (100)(M+H-HCl).

Ejemplo 16

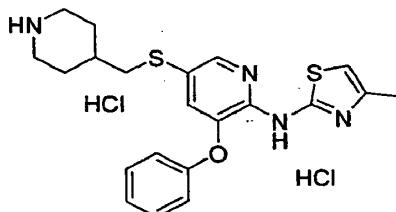
5 Dihidrocloreto de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina



Se cargó un vial de 20 mL con metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (135,8 mg, 0,338 mmol) y THF (0,5 mL). Se añadió KOtBu 1M en THF (1,184 mL, 1,184 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 segundos. Se añadió hidrobromuro de 2-(bromometil)piridina (85,55 mg, 0,3382 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro amónico saturado en agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. El residuo concentrado se purificó sobre gel de sílice para dar lugar a dihidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-amina (98,2 mg, 60,5% de rendimiento) como un sólido amarillo claro tras formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,66 (dd, 1H), 8,22 (td, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,29 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 407,2$ (100)(M+2H-HCl).

Ejemplo 17

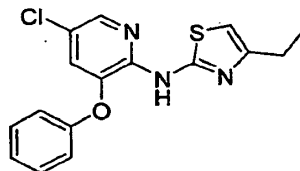
20 Dihidrocloreto de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina



Preparado según el método del Ejemplo 16, usando metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,83 (m, 1 H), 8,52 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, 1H), 7,20 (td, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 3,57 (d, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,35 (m, 2H); Espectro de masas (esi) $m/z = 413,1$ (100)(M+2H-HCl).

Ejemplo 18

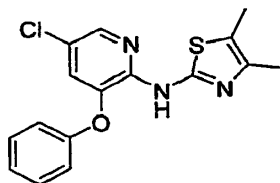
25 N-(5-Cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4-etiltiazol-2-amina



Preparada según el método del Ejemplo 7, usando 1-bromobutan-2-ona. Espectro de masas (esi) $m/z = 332$ (100), 334 (38).

Ejemplo 19

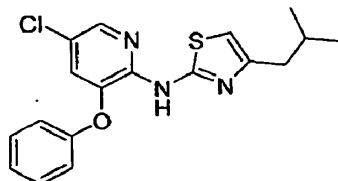
30 N-(5-Cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dimetiltiazol-2-amina



Preparada según el método del Ejemplo 7, usando 3-clorobutan-2-ona. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,78 (bs, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 332$ (100), 334 (38).

Ejemplo 20

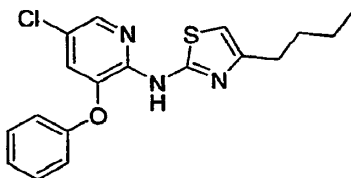
5 N-(5-Cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4-isobutiltiazol-2-amina



Preparada según el método del Ejemplo 7, usando 1-cloro-4-metilpentan-2-ona. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,89 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,42 (d, 2H), 1,98 (m, 1H), 0,88 (d, 6H); Espectro de masas (esi) $m/z = 360$ (100), 362 (37).

10 Ejemplo 21

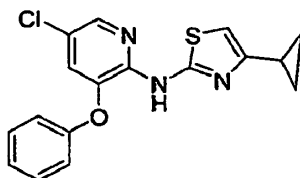
4-Butil-N-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina



Preparada según el método del Ejemplo 7, usando 1-clorohexan-2-ona. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,89 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,56 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,31 (m, 2H), 0,87 (t, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 360$ (100), 362 (37).

Ejemplo 22

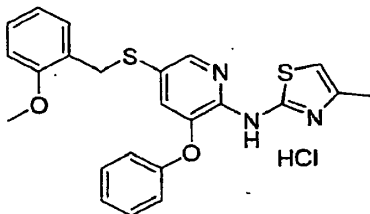
N-(5-Cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4-ciclopropiltiazol-2-amina



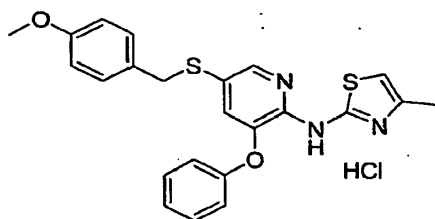
Preparada según el método del Ejemplo 7, usando 2-bromo-1-ciclopropiletanona. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,82 (bs, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,72-0,85 (m, 4H); Espectro de masas (esi) $m/z = 344$ (100), 346 (37).

Ejemplo 23

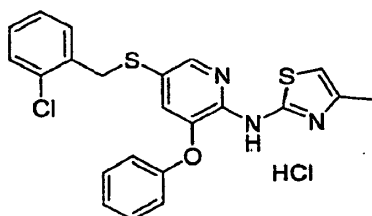
Hidrocloreto de 5-(2-Metoxibenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina



Preparado según el método del Ejemplo 16 con 1-(clorometil)-2-metoxibenceno. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,05 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,21 (q, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,01 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); Espectro de masas (apci) $m/z = 436,2$ (M+H-HCl).

Ejemplo 24**Hidrocloreto de 5-(4-Metoxibenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

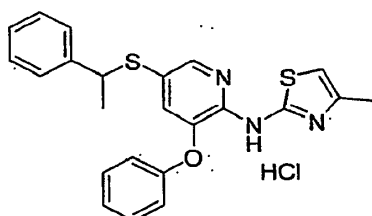
- 5 Preparado según el método del Ejemplo 16 con 1-(clorometil)-4-metoxibenceno. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,09 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); Espectro de masas (apci) $m/z = 436,2$ (M+H-HCl).

Ejemplo 25**Hidrocloreto de 5-(2-clorobenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

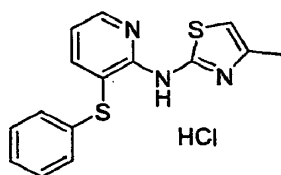
- 10 Preparado según el método del Ejemplo 16, con 1-(bromometil)-2-clorobenceno (0,0512 g, 0,249 mmol), se hizo reaccionar para producir hidrocloreto de 5-(2-clorobenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina (0,073 g, 61,5%) tras formación de sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,09 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,27 (dt, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,26 (s, 3H); Espectro de masas (apci) $m/z = 440,1$ (M+H-HCl).

Ejemplo 26 (Ejemplo Representativo)

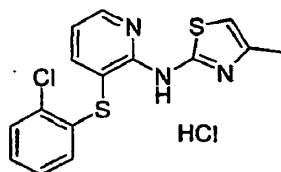
- 15 **Hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-feniletiltio)piridin-2-amina**



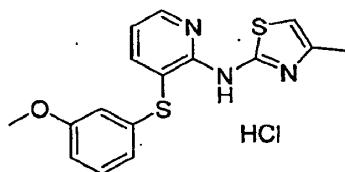
- 20 Preparado según el método del Ejemplo 16 con 1-(1-bromoetil)benzoceno (0,0461 g, 0,249 mmol), se hizo reaccionar para proporcionar hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-feniletiltio)piridin-2-amina (0,058 g, 51,1%). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,05 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,22 (m, 6H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,43 (q, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,51 (d, 3H); Espectro de masas (apci) $m/z = 420,1$ (M+H-HCl).

Ejemplo 27**Hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)piridin-2-amina**

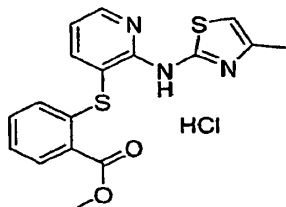
- 25 Preparado según el método del Ejemplo 13 con 3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina y benzenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,42 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,41-7,25 (m, 5H), 7,12 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 2,25 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 300,2$ (100)(M+H-HCl).

Ejemplo 28**Hidrocloreto de 3-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina**

- 5 Preparado según el método del Ejemplo 13, con 3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina y 2-clorobencenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,45 (m, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 2,21 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 334,2$ (100)(M+H-HCl).

Ejemplo 29**Hidrocloreto de 3-(3-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina**

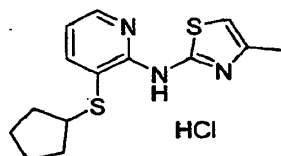
- 10 Preparado según el método del Ejemplo 13, con 3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina y 3-metoxibencenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,43 (d, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 30**Hidrocloreto de 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo**

- 15 Preparado según el método del Ejemplo 13, con 3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina y 2-mercaptobenzoato de metilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,54 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

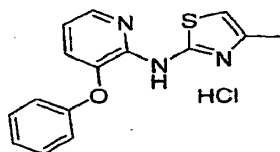
Ejemplo 31

- 20 **Hidrocloreto de 3-(ciclopentiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina**

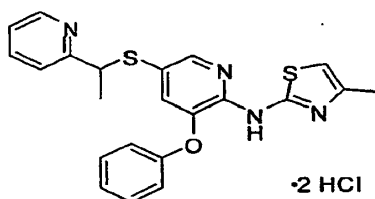


- Preparado según el método del Ejemplo 13, con 3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina y ciclopentanotiol. RMN de ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8,39 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,64 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,53 (m, 4H); Espectro de masas (esi) $m/z = 292,1$ (100)(M+H-HCl).

25

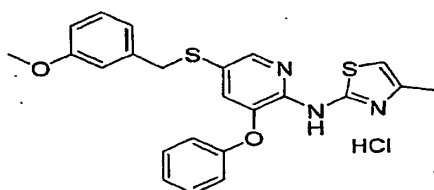
Ejemplo 32**Hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

5 Preparado según el método del Ejemplo 8, usando 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,20 (d, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 2,33 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 284,2 (M+H-HCl).

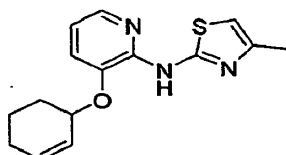
Ejemplo 33**Dihidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltilio)piridin-2-amina**

10 Etapa A: Preparación de 2-(1-bromoetil)piridina: Se colocó 2-etilpiridina (20,0 g, 186,65 mmol) en tetracloruro de carbono (830 mL) y se añadió peróxido de benzoilo (4,5211 g, 18,665 mmol) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (33,221 g, 186,65 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó con un tapón de sílice para producir 2-(1-bromoetil)piridina (17,312 g, 49,9%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,58 (d, 1H), 7,69 (td, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H),
15 5,24 (q, 1H), 2,08 (d, 3H).

Etapa B: Preparación de dihidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltilio)piridin-2-amina: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 16, se hizo reaccionar metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (0,325 g, 0,809 mmol), 2-metilpropan-2-olato potásico 1M (2,83 mL, 2,83 mmol) y 2-(1-bromoetil)piridina (0,151 g, 0,809 mmol) para producir hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltilio)piridin-2-amina (0,114 g, 30,8%) tras purificación de fase inversa y formación de sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,67 (q, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,62 (d, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 421,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 34**Hidrocloreto de 5-(3-Metoxibencilio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

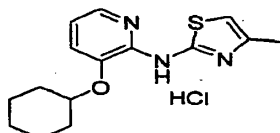
25 Preparado según el método del Ejemplo 16, usando metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato y 1-(clorometil)-3-metoxibenceno. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,09 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,98 (d, 2H), 6,76 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 436,2 (M+H-1HCl).

Ejemplo 35**3-(Ciclohex-2-eniloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina**

Se añadió 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (0,250 g, 1,21 mmol) y Cs_2CO_3 (1,18 g, 3,62 mmol) a DMF (3 mL). Se añadió 3-bromociclohex-1-eno (0,216 g, 1,21 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con éter. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar lugar a 3-(ciclohex-2-eniloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,130 g, 37,5%). RMN de ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 9,53 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 4,99 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,62 (m, 1H); Espectro de masas (apci) m/z = 288,0 (M+H).

Ejemplo 36 (Ejemplo Representativo)

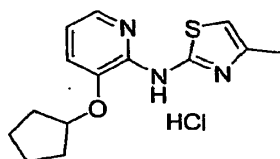
Hidrocloruro de 3-(ciclohexiloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se colocó 3-(ciclohex-2-eniloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,115 g, 0,400 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (1,12 g, 6,00 mmol) en dimetoxietano (5 mL). Se disolvió NaOAc (0,492 g, 6,00 mmol) en agua (2 mL), se añadió a la disolución anterior y se llevó a reflujo. Se añadió más 4-metilbencenosulfonohidrazida (1,12 g, 6,00 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una noche. Se realizó un procesado con agua y el material sin purificar se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 3-(ciclohexiloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,064 g, 55,3%) tras formación de sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,79 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,57 (m, 3H), 1,36 (m, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 291,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 37

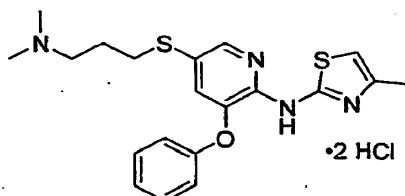
Hidrocloruro de 3-(ciclopentiloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



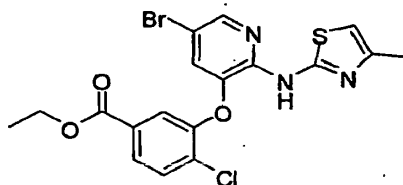
Preparado según el método del Ejemplo 35 con yodociclopentano. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,92 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,88 (m, 6H), 1,60 (m, 2H); Espectro de masas (apci) m/z = 276,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 38

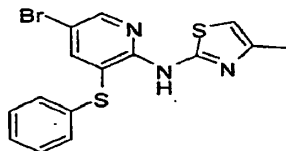
Dihidrocloruro de 5-(3-(dimetilamino)propiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina



Preparado según el Ejemplo 16 a partir de metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato y 2-metilpropan-2-olato de potasio, con la excepción de que la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 30 minutos. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,90 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,72 (d, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (m, 2H); Mass spectrum (apci) m/z = 401,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 39 (Ejemplo Representativo)**3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo**

- 5 Etapa A: Preparación de 3-(5-bromo-2-clorofenoxi)piridin-2-amina: Se añadió 4-2-aminopiridin-3-ol (7,56 g, 68,6 mmol) a una mezcla de hidruro sódico (1,72 g, 71,9 mmol) en DMF (20 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió 4-bromo-1-cloro-2-fluorobenceno (13,69 g, 65,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 38 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre NaOH 1N y éter. La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se trituró con hexanos para dar lugar a la 3-(5-bromo-2-clorofenoxi)piridin-2-amina (11,30 g, 57,7%) como un sólido amarillo.
- 10 Etapa B: Preparación de 3-(2-aminopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: se añadió 3-(5-bromo-2-clorofenoxi)piridin-2-amina (11,30 g, 37,72 mmol), trietilamina (3,817 g, 37,72 mmol), Pd(OAc)₂ (0,8469 g, 3,772 mmol) y trifetilfosfina (0,9894 g, 3,772 mmol) a etanol (100 mL) en una bomba. La bomba se presurizó con 6,89 bar (100 psi) de CO y se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se añadió diclorometano y los sólidos fueron retirados por filtración. El filtrado se lavó con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el 3-(2-aminopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (7,555 g, 68,42%).
- 15 Etapa C: Preparación de 3-(2-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 10, Etapa B.
- 20 Etapa D: Preparación de 3-(2-(3-benzoiltioureido)-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: Se colocó 3-(2-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (9,645 g, 25,95 mmol) y benzoil isotiocianato (4,659 g, 28,55 mmol) en THF (250 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después a 55 °C durante dos días. Se eliminó el THF y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 5-25% en hexano) para proporcionar el 3-(2-(3-benzoiltioureido)-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (7,08 g, 51,0%) en forma de sólido amarillo.
- 25 Etapa E: Preparación de 3-(5-bromo-2-tioureidopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: Se colocó 3-(2-(3-benzoiltioureido)-5-bromopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (8,05 g, 15,1 mmol) y K₂CO₃ (10,4 g, 75,3 mmol) en etanol (150 mL) y se calentó a reflujo durante 2 días, y después se enfrió. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, se trituró con agua y se secó. El sólido restante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar lugar al 3-(5-bromo-2-tioureidopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (1,70 g, 26,2% de rendimiento).
- 30 Etapa F: 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo: Se hizo reaccionar 1-cloropropan-2-ona (0,469 g, 5,07 mmol), 3-(5-bromo-2-tioureidopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (1,680 g, 3,39 mmol), trietilamina (0,671 g, 6,63 mmol) y etanol (70 mL) según el método del Ejemplo 10, Etapa E, para proporcionar el compuesto del título (1,40 g, 77% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,26 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,29 (q, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 470,1 (M+H).
- 35

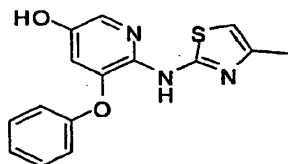
Ejemplo 40**N-(5-Bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

- 40 Etapa A: Preparación de 3-(feniltio)piridin-2-amina: Una mezcla de 3-bromopiridin-2-amina (167 mg, 0,966 mmol), Pd₂dba₃ (22,1 mg, 0,024 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (27,9 mg, 0,048 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,33 mL, 1,9 mmol), tiofenol (121 mg, 1,1 mmol) y dioxano (10 mL) fue calentada a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró. La mezcla de reacción se purificó mediante MPLC para producir la 3-(feniltio)piridin-2-amina.
- 45 Etapa B: Preparación de 5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 10, Etapa B.

Etapas C-E: N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 7
 Etapas C-E. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,32-7,15 (m, 5H), 6,44 (m, 1H), 2,32 (m, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 379,8$ (M+H).

Ejemplo 41 (Ejemplo Representativo)

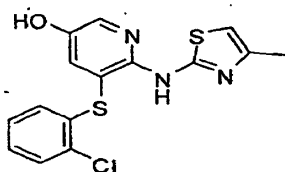
5 Preparación de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-ol



Se disuelve N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (2,66 mmol) en THF (30 mL) y se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añade lentamente MeLi (2,07 mL, 3,32 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 10 minutos. Se añade n-butillitio (1,33 mL, 3,32 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. Se añade triisopropilborato (0,613 mL, 2,66 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calienta a $0\text{ }^\circ\text{C}$, y se añade metanol (5 mL), NaOH al 10% en agua (5,1 mL, 12,8 mmol) y H_2O_2 al 30% en agua (1,27 mL, 13,3 mmol). La mezcla de reacción se agita a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, a continuación se purifica mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc al 10-20% en hexanos) para producir el 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-ol.

Ejemplo 42

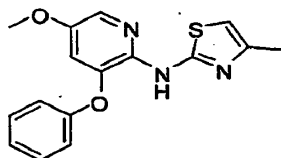
15 Preparación de 5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol



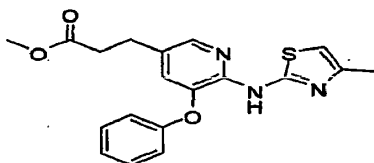
Una mezcla desgasificada de N-(5-bromo-3-(2-clorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (1,10 g, 2,66 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,35 g, 5,32 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 mg, 0,27 mmol), triciclopentilfosfina (93 mg, 0,40 mmol) y fluoruro de cesio (3,64 g, 23,9 mmol) en acetonitrilo se calienta a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfría y se particiona entre éter y agua. El producto sin purificar se disuelve en THF. Se añade N-óxido de N-morfolina (1,40 g, 12,0 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfría y se particiona entre éter y agua. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-20% en hexanos para dar lugar al compuesto del título.

25 Ejemplo 43

Preparación de N-(5-metoxi-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



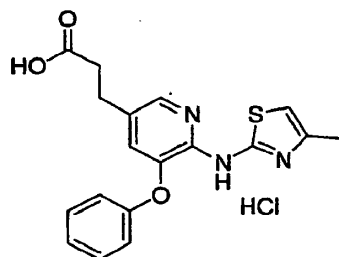
Se añade yodometano (0,0362 g, 0,255 mmol) a una mezcla de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-ol (0,255 mmol) y carbonato potásico (0,0794 g, 0,574 mmol) en DMF (3 mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se particiona entre agua y éter. La capa orgánica se lava con agua, se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 15-20% en hexanos, para producir el compuesto del título.

Ejemplo 44**Preparación de metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)propanoato**

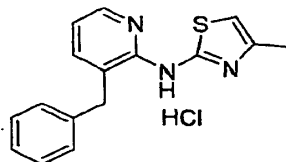
5 Etapa A: Se disolvió N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (724 mg, 2,00 mmol) en THF (20 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añade lentamente MeLi (1,30 mL, 2,20 mmol), y se agita durante 10 minutos. Se añadió n-butillitio (0,88 mL, 2,20 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió DMF (0,31 mL, 4,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se añadió AcOH (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se vertió en bicarbonato sódico saturado en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas
10 fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas. El residuo se purificó mediante gel de sílice (EtOAc al 10-20% en hexanos) para producir 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxinicotinaldehído.

15 Etapa B: Etapa B: A una mezcla de 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxinicotinaldehído (311 mg, 1,00 mmol) y THF (10 mL) se añadió metil(trifenilfosforaniliden)acetato (500 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 4 horas, se añadió más metil(trifenilfosforaniliden)acetato (500 mg, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. Se filtró, se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc 1:1 en hexanos) para dar lugar a (E)-metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)acrilato.

20 Etapa C: Una mezcla de mL (E)-metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)acrilato (500 mg, 1,36 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (1,27 g, 6,8 mmol) y tolueno (15 mL) se calentó a reflujo durante 12 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (EtOAc al 20-30% en hexanos) para producir el compuesto del título.

Ejemplo 45**Preparación de hidrocloreuro de ácido 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)propanoico**

25 Una mezcla de mL metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)propanoato (1,50 mmol) y etanol (30 mL) y NaOH 1M (10 mL) se agitó y se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. Se concentró y se añadió agua y HCl 6N (2 mL). Se filtró y se secó para dar lugar al compuesto del título.

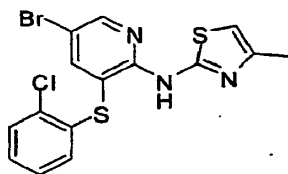
Ejemplo 46**Hidrocloreuro de 3-bencil-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina**

30 Una mezcla de mL 3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (70 mg, 0,26 mmol), Cs_2CO_3 (250 mg, 0,78 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (21,2 mg, 0,026 mmol) y DMF (2 mL) y agua (0,5 mL) fue purgada con nitrógeno y se añadió 9-bencil-9-bora-biciclo[3.3.1]nonano (1,5 mL, 0,78 mmol) y se calentó a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una noche. Se añadió más 9-bencil-9-borabicyclo[3.3.1]nonano (1,5 mL, 0,78 mmol) y se volvió a calentar durante una noche. Se vertió en agua y se extrajo con éter. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre
35 gel de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (41,7 mg, 50,6% de rendimiento) en

forma de sólido blanco tras formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,30 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,35-7,10 (m, 6H), 6,82 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 282,2$ (100)(M+H-HCl).

Ejemplo 47

Preparación de N-(5-bromo-3-(2-clorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

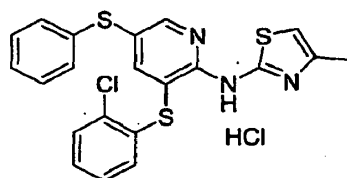


5

Preparada según el método del Ejemplo 40, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,95 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,32 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 414,1$ (M+H).

Ejemplo 48

Hidrocloreto de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

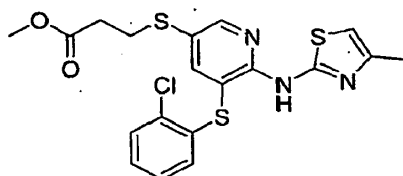


10

Preparada según el método del **Ejemplo 13** a partir de N-(5-bromo-3-(2-clorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (preparada según el Ejemplo 47) y bencenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,36 (bs, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,40-7,15 (m, 10H), 6,54 (s, 1H), 2,20 (s, 3H); Mass spectrum (esi) $m/z = 442,2$ (M+H-HCl)

Ejemplo 49

15 Metil 3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato

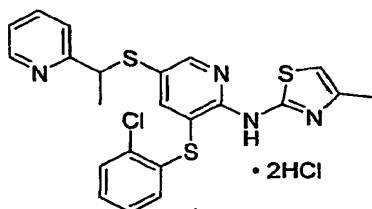


20

Preparado según el método del Ejemplo 13 a partir de N-(5-bromo-3-(2-clorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (preparada según el Ejemplo 47) y metil 3-mercaptopropanoato. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,01 (bs, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,07 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,32 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 452,1$ (M+H).

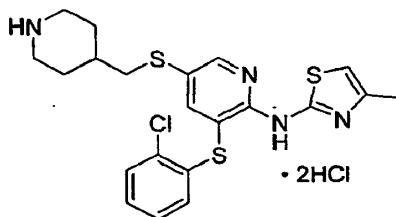
Ejemplo 50

Dihidrocloreto de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(1-piridin-2-il)etiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

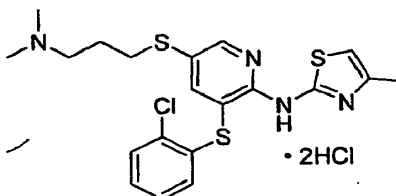


25

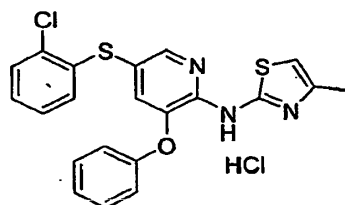
Preparado según el método del Ejemplo 16 a partir de metil 3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato (preparado según el Ejemplo 49), y 2-(1-bromoetil)piridina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (bs, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,04 (bs, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,56 (q, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,59 (d, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 471,2$ (M+H-2HCl).

Ejemplo 51**Dihidrocloruro de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

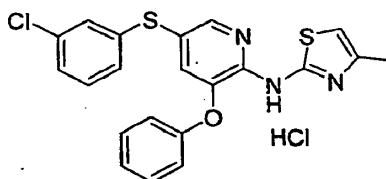
5 Preparado según el método del Ejemplo 16 usando 3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato y terc-butil 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de metilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,15 (bs, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,64 (m, 1H), 8,32 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,36 (m, 2H); Espectro de masas (esi) $m/z = 463,0$ (M+H-2HCl).

Ejemplo 52**Dihidrocloruro de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(3-(dimetilamino)propiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

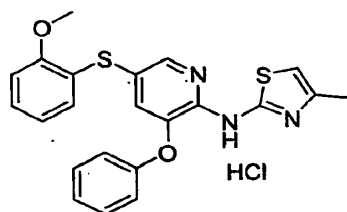
10 Preparado según el método del Ejemplo 16 usando metil 3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato e hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,12 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,70 (d, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,84 (m, 2H); Espectro de masas (esi) $m/z = 451,0$ (M+H-2HCl).

15 Ejemplo 53**Hidrocloruro de N-(5-(2-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

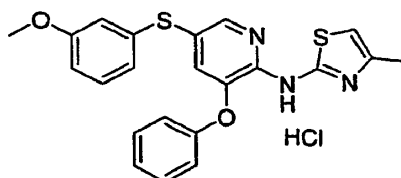
20 Preparado según el método del Ejemplo 13, usando 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina y 2-clorobencenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,26 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,27-7,12 (m, 4H), 6,96 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,30 (s, 3H); Mass spectrum (esi) $m/z = 426,4$ (M+H-HCl)

Ejemplo 54**Hidrocloruro de N-(5-(3-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

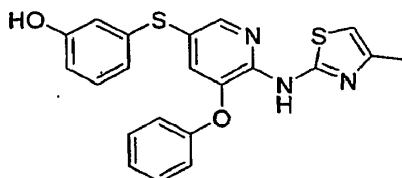
25 Preparado según el método del Ejemplo 13, usando 3-clorobencenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,27 (d, 1H), 7,42 (t, 2h), 7,35-7,10 (m, 8H), 6,81 (s, 1H), 2,30 (s, 3H); Mass spectrum (esi) $m/z = 426,3$ (M+H-HCl)

Ejemplo 55**Hidrocloreto de N-(5-(2-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

- 5 Preparado según el método del Ejemplo 13, usando 2-metoxibencenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,14 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,27-7,18 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); Mass spectrum (esi) m/z = 422,2 (M+H-HCl)

Ejemplo 56**Hidrocloreto de N-(5-(3-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

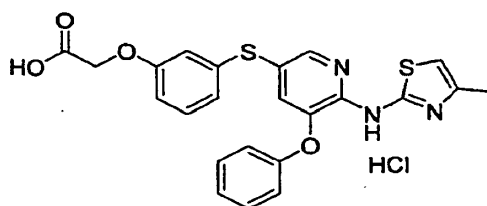
- 10 Preparado según el método del Ejemplo 13, usando 3-metoxibencenotiol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,86-6,77 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); Mass spectrum (esi) m/z = 422,2 (M+H-HCl)

Ejemplo 57**3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol**

- 15 Una mezcla de N-(5-(3-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (preparada según el Ejemplo 56; 1,1 g, 2,6 mmol) y CH_2Cl_2 (20 mL) fue enfriada a 0 °C y se añadió tribromoborano (1M en CH_2Cl_2 , 7,83 mL, 7,83 mmol) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se vertió lentamente en una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con metanol al 10% en CH_2Cl_2 . La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50-80% en hexanos) para dar lugar a 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol (692 mg, 65,1% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,18 (dd, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,11-7,02 (m, 3H), 6,69-6,61 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 2,33 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 408,2 (M+H).
- 20

Ejemplo 58

- 25 **Hidrocloreto de ácido 2-(3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenoxi)acético**

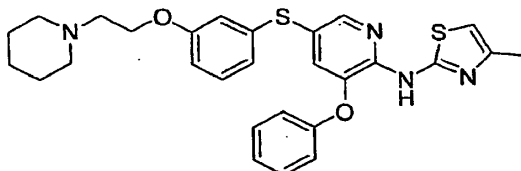


- 30 Una mezcla de 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol (preparado según el Ejemplo 57; 200 mg, 0,491 mg), carbonato potásico (203 mg, 1,47 mmol), terc-butil 2-bromoacetato (0,0725 mL, 0,491 mmol) y DMF (4 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (15 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con éter. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre

5 gel de sílice (EtOAc al 10-15% en hexanos) para dar lugar al éster de terc-butilo del material deseado. El material se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) y se añadió HCl 4N en dioxano (4 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se añadió a éter con agitación vigorosa. El precipitado resultante se filtró para dar lugar al hidrocloreto de ácido 2-(3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenoxi)acético (21,1 mg, 8,56% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 9,70 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,71 (m, 2H), 6,65 (m, 3H), 4,86 (s, 2H), 2,15 (s, 3H); Mass spectrum (esi) m/z = 466,1 (M+H-HCl)

Ejemplo 59

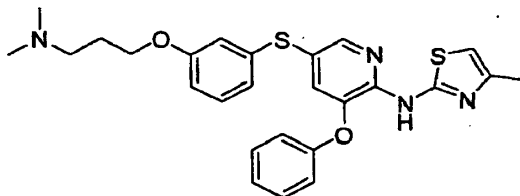
4-metil-N-(3-fenoxi-5-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina



10 Una mezcla de 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol (preparado según el Ejemplo 57; 70,0 mg, 0,172 mmol), carbonato potásico (71,2 mg, 0,515 mmol), hidrocloreto de 1-(2-cloroetil)piperidina (31,6 mg, 0,172 mmol) y DMF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió agua (15 mL) y se extrajo con éter. Se formó un precipitado blanco en la capa de éter y se filtró para dar lugar a la N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)feniltio)piridin-2-amina (34,2 mg, 38,4% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 3,79 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (m, 4H), 2,12 (t, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,31 (m, 2H); Espectro de masas (esi) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 60

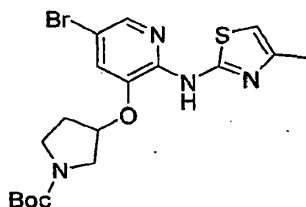
N-(5-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)feniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



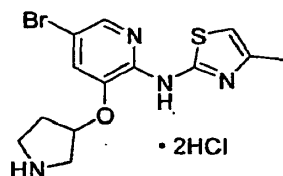
25 Preparada según el método del Ejemplo 60 usando 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol e hidrocloreto de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 6H) 1,96 (t, 2H), 1,44 (m, 2H); Espectro de masas (esi) m/z = 493,1 (M+H).

Ejemplo 61 (Ejemplo Representativo)

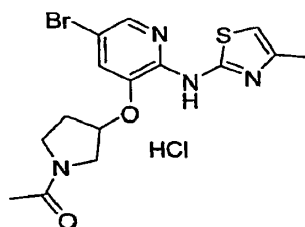
3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



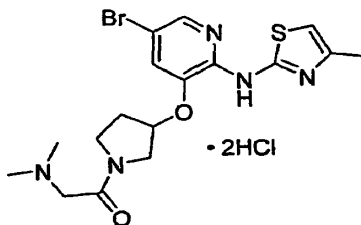
30 Una mezcla de hidrocloreto de 5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (1,0 g, 3,10 mmol), 3-bromopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (WO 2003/062224) (1,01 g, 4,03 mmol), K₂CO₃ (1,29 g, 9,30 mmol) y DMF (20 mL) se hizo reaccionar a 50 °C durante un fin de semana. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (250 mL) y se extrajo con EtOAc:éter (1:1). La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 40% en hexanos) para producir 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (584 mg, 41,4% de rendimiento) en forma de sólido tostado. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,42 (bs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,75-3,44 (m, 4H), 2,35 (d, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); Espectro de masas (apci) m/z = 456,9 (M+H).

Ejemplo 62 (Ejemplo Representativo)**Dihidrocloruro de N-(5-bromo-3-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

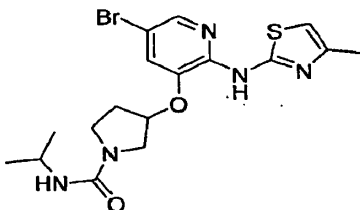
5 Una mezcla de 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado según el Ejemplo 61; 550 mg, 1,21 mmol) y CH_2Cl_2 (10 mL) y MeOH (2 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió HCl 4N en dioxano (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró y se disolvió en una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 /metanol y se añadió a éter con fuerte agitación y se filtró para dar lugar al dicloruro de N-(5-bromo-3-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (478 mg, 92,4% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,18 (bs, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,27 (bs, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 3,62-3,30 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (m, 2H); Espectro de masas (apci) m/z = 357,0 (M+H-2HCl).

Ejemplo 63**Hidrocloruro de 1-(3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona**

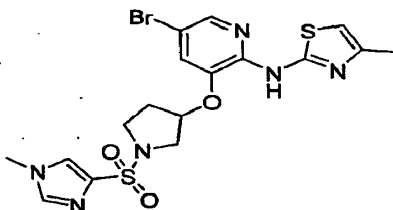
15 Una mezcla de dihidrocloruro de N-(5-bromo-3-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (preparado según el Ejemplo 62; 70 mg, 0,16 mmol), trietilamina (0,11 mL, 0,82 mmol) y THF (2 mL) se agitó a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de acetilo (0,009 mL, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (metanol al 10% en EtOAc) para dar lugar al hidrocloreto de 1-(3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona (16 mg, 22,56% de rendimiento) en forma de sólido blanco tras formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,60 (bs, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,59 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 1,97 (m, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 399,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 64**25 Dihidrocloruro de 1-(3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona**

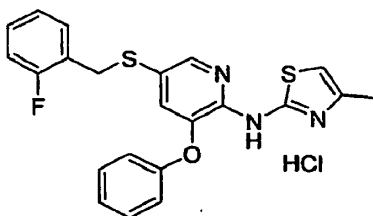
30 Preparado según el método del Ejemplo 63, usando hidrocloreto de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,13 (bs, 1H), 9,75 (bs, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 2,83 (m, 6H), 2,29 (m, 5H); Espectro de masas (apci) m/z = 440,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 65**3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-N-isopropilpirrolidin-1-carboxamida**

- 5 Preparada según el método del Ejemplo 63 usando 2-isocianatopropano. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,49 (bs, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,05 (m, 6H); Espectro de masas (apci) m/z = 440,1 (M+H).

Ejemplo 66**N-(5-bromo-3-(1-1-metil-1H-imidazol-4-ilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

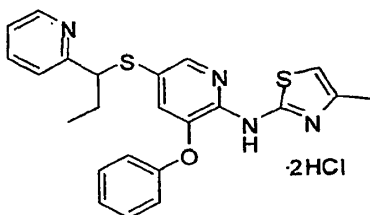
- 10 Preparada según el método del Ejemplo 63 usando cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,05 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 5H), 2,28 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,02 (m, 1H); Espectro de masas (apci) m/z = 501,1 (M+H).

Ejemplo 67**Hidrocloreto de 5-(2-fluorobenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

- 15 Preparado según el método del Ejemplo 16 usando 1-(clorometil)-2-fluorobenceno. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,06 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (m, 4H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,25 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 424,2 (100)(M+H-HCl).

Ejemplo 68

- 20 **Dihidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)propiltio)piridin-2-amina**



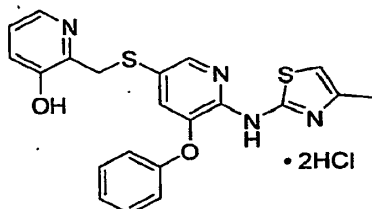
Etapa A: Preparación de 2-(1-bromopropil)piridina: Preparada según el método del Ejemplo 33, Etapa A, a partir de 2-propilpiridina.

- 25 Etapa B: Preparación de dihidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)propiltio)piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 16. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,47 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,43

(t, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,26 (t, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 0,85 (t, 3H). Espectro de masas (esi) m/z = 435,1 (100) (M+H-2HCl).

Ejemplo 69

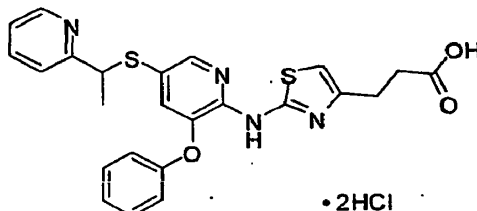
Dihidrocloruro de 2-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)piridin-3-ol



5 Preparado según el método del Ejemplo 16 con hidrobromuro de 2-(bromometil)piridin-3-ol. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,16 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,26 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 423,1 (100) (M+H-2HCl).

Ejemplo 70

10 Dihidrocloruro de ácido 3-(2-(3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico

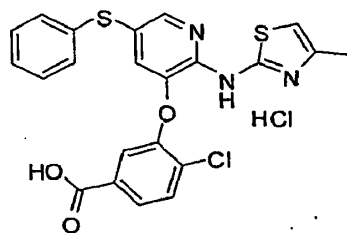


Etapa A: Preparación de metil 5-bromo-4-oxopentanoato: Se añadió gota a gota una disolución de bromo (27,71 g, 173,4 mmol) en metanol (40 mL) a una disolución de etil 4-oxopentanoato (25,0 g, 173,4 mmol) en metanol (200 mL) a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de 30 minutos, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se particionó entre éter:acetato de etil 3:1 y agua, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, salmuera, se secó y se concentró para dar lugar a 17 g de un aceite transparente sin purificar. El aceite se purificó mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 8:1 para producir metil 5-bromo-4-oxopentanoato (10,65 g, 29,38% de rendimiento) en forma de aceite transparente. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,96 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,66 (t, 2H).

20 Etapa B: Preparación de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato: Preparado según el método del Ejemplo 7, Etapa E, usando 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,68 (t, 2H); Espectro de masas (esi) m/z = 435,1 (100) (M+H).

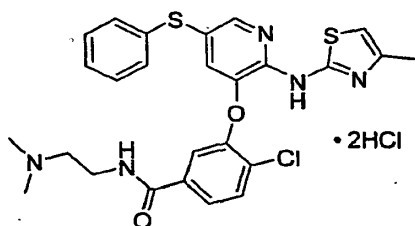
25 Etapa C: Preparación de metil 3-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato: Preparado según el método del Ejemplo 13. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,87 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,56 (t, 2H); Espectro de masas (esi) m/z = 474,1 (100) (M+H).

30 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de ácido 3-(2-(3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico: Preparado según el Ejemplo 16. El producto se purificó adicionalmente mediante fase inversa para producir 106 mg del éster de t-butilo. Éste se disolvió en CH_2Cl_2 , y se añadió HCl 4M y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se concentró para dar lugar al producto impuro. El producto se disolvió en NaOH 1N y se extrajo con éter. La capa acuosa se acidificó con HCl 1M y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en NaOH 1N y se extrajo con EtOAc al 10% en éter. La capa acuosa se acidificó con HCl 1M y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH al 10% en CH_2Cl_2 , se filtró y se concentró sin la ayuda de calor para producir el dihidrocloruro de ácido 3-(2-(3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,027 g, 5,80% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,92 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 4,42 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,54 (d, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 479,1 (100) (M+H-2HCl).

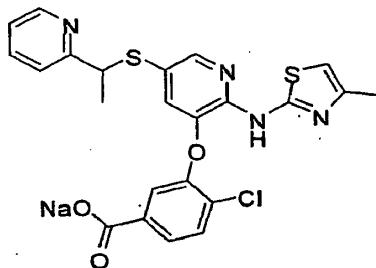
Ejemplo 71**Hidrocloreto de ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzoico**

- 5 Etapa A: Preparación de etil 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 13, usando 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo y benconotiol.

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzoico: Preparado según el método del Ejemplo 45. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,26 (d, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 2,23 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 470,2$ (100)(M+H-HCl).

10 Ejemplo 72**Dihidrocloreto de 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzamida**

- 15 Ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzoico (preparado según el Ejemplo 71; 0,131 g, 0,279 mmol) y TEA (0,117 mL, 0,836 mmol) fueron colocados en un matraz y enfriados a 0 °C. Se añadió carbonocloridato de etilo (0,0303 g, 0,279 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,0306 mL, 0,279 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla de reacción fue extraída con CH_2Cl_2 . La capa orgánica fue concentrada y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y después con cromatografía de fase
- 20 inversa para producir el producto deseado en forma de base libre. La base libre se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió HCl en éter para producir el dihidrocloreto de 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzamida (0,069 g, 40,4% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,83 (bs, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,80 (d, 6H), 2,25 (s, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 540,1$ (100) (M+2H-HCl).

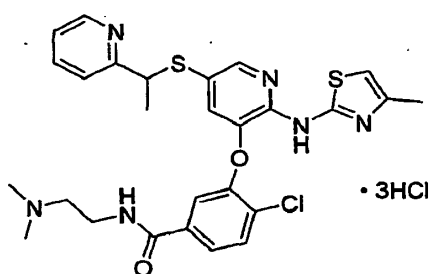
25 Ejemplo 73**Sal sódica de ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(1-(piridin-2-il)etil)tio)piridin-3-iloxi)benzoico**

- 30 Etapa A: Preparación de 4-cloro-3-(5-(3-metoxi-3-oxopropil)tio)-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 13 a partir de 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,12 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,77 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,47 (q, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (t, 3H); Espectro de masas (esi) $m/z = 508,2$ (100) (M+H).

Etapa B: Preparación de sal sódica de ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-3-iloxi)benzoico: Preparado según el método del Ejemplo 16 usando 2-(1-bromoetil)piridina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,49 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,58 (d, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 499,1 (100) (M+H-Na).

5 Ejemplo 74

Trihidrocloruro de 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-3-iloxi)benzamida



10 Ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-3-iloxi)benzoico (preparado según el Ejemplo 73; 0,131 g, 0,263 mmol), TEA (d. 0,726) (0,0732 mL, 0,525 mmol), etil carbonocloridato (0,057 g, 0,525 mmol) y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,0231 g, 0,263 mmol) se hicieron reaccionar según el método del Ejemplo 72. Se añadió NaOH 1N y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos combinados se concentraron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice (MeOH al 4% en CH_2Cl_2 , usando un 2% de amoníaco 7N en MeOH) y después se purificaron mediante cromatografía de fase inversa para dar lugar al compuesto en forma de base libre. La base libre se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió HCl en éter. La mezcla se concentró para dar lugar a trihidrocloruro de 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-3-iloxi)benzamida (0,025 g, 14,8% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,73 (s, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,66 (m, 1H), 4,48 (q, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,81 (d, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,54 (d, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 569,2 (100) (M+H-3HCl).

15

20

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 13, también se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
75		Hidrocloruro de N-(3-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 12,32 (bs, 1H), 8,25 (dd, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,47 (s, 1H), 2,48 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 368,2 (M+H-HCl).
76		Hidrocloruro de 4-metil-N-(3-(naftalen-2-iltio)piridin-2-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,43 (d, 1H), 7,94-7,82 (m, 5H), 7,52 (m, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,24 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 350,2 (M+H-HCl).
77		Hidrocloruro de N-(5-(2-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,26 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,25 (td, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 6,96 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 426,4 (M+H-HCl).

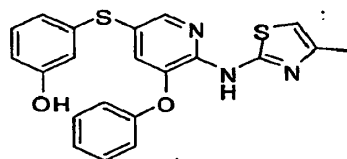
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
78		Hidrocloruro de N-(5-(3-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,27 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,35-7,11 (m, 8H), 6,81 (s, 1H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 426,3 (M+H-HCl).
79		Hidrocloruro de N-(5-(2-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,14 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,02 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 422,2 (M+H-HCl).
80		Hidrocloruro de N-(5-(3-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,22 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 3H), 7,14 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,84-6,77 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 422,2 (M+H-HCl).
81		3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo	RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,07 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 452,1 (M+H).
82		Hidrocloruro de N-(5-(2,5-dimetoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,16 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,44 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 452,2 (M+H-HCl).
83		Hidrocloruro de N-(5-(2,5-diclorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,31 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,28 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,71 (s, 1H), 2,27 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 460,2 (M+H-HCl).
84		Hidrocloruro de N-(5-(2,5-dimetilfeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,08 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,21-7,06 (m, 5H), 6,99 (d, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 420,3 (M+H-HCl).
85		Dihidrocloruro de N-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,62 (bs, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,85 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,26 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 455,0 (M+H-2HCl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
86		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(5-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 397,1 (M+H-2HCl).
87		Hidrocloruro de 3-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(feniltio)piridin-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,40-7,15 (m, 9H), 6,54 (s, 1H), 2,20 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 442,2 (M+H-HCl).
88		Dihidrocloruro de N-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 11,00 (bs, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 433,1 (M+H-2HCl).
89		Dihidrocloruro de 2-(4-metil-5-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetoniitrilo	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,21 (t, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,55 (d, 3H), 2,26 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 436,2 (M+H-2HCl).
90		3-(6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato de metilo	RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 8,76 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,30-7,16 (m, 6H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,05-2,90 (m, 6H), 2,26 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 492,3 (M+H).
91		Dihidrocloruro de metil 3-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato	RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 10,92 (bs, 1H), 10,03 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,56 (t, 2H); 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 485,3 (M+H-2HCl).
92		3-(5-(4-fluorofenoxi)-6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo	RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 8,76 (bs, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,15-7,02 (m, 6H), 6,43 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,05-2,92 (m, 6H), 2,56 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 510,3 (M+H).
93		3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo	RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 9,01 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,08 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 459,1 (M+H).

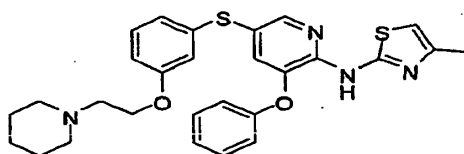
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
94		Hidrocloreto de metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iltio)propanoato	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,33 (s, 1H), 7,64 (bs, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,23 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 417,7 (M+H-HCl).
95		4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 8,20 (m, 1h), 7,13 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,98 (m, 1h), 2,90 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (apci) m/z = 490,3 (M+H-Boc).
96		4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,13 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,24 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 504,3 (M+H-Boc).

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 16, también se prepararon los siguientes compuestos:

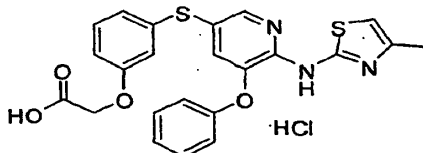
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
97		Dihidrocloreto de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(1-(piridin-2-il)etilthio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,04 (bs, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,56 (q, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,58 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 471,2 (M+H-2HCl).
98		Dihidrocloreto de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,20 (bs, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,34 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 3,22 (d, 2H), 2,79 (q, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,86 (d, 2H), 1,61 (m, 1H), 1,30 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 463,0 (M+H-2HCl).
99		Dihidrocloreto de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(3-(dimetilamino)propiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,13 (bs, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,91 (t, 2H), 2,70 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 1,84 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 451,1 (M+H-2HCl).
100		Dihidrocloreto de 4-fenetil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,20 (bs, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,50 (m, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,30-7,15 (m, 6H), 7,10 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 3,22 (m, 2H); 2,98-2,73 (m, 8H), 1,88 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,34 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 503,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 101**3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol**

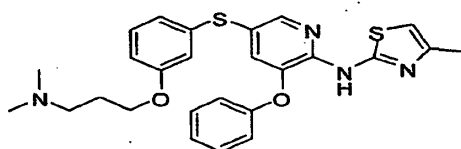
5 Preparado según el método del Ejemplo 57. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,18 (dd, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,19 (tq, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,69-6,61 (m, 3H), 6,45 (t, 1H), 2,33 (s, 3H). Espectro de masas (apci): 408,2 (M+H).

Ejemplo 102**4-metil-N-(3-fenoxi-5-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina**

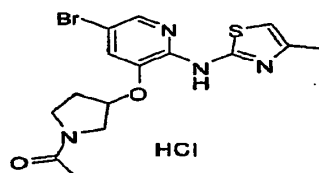
10 Preparada según el método del Ejemplo 59. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 8,29 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 3,79 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (m, 4H), 2,12 (t, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,31 (m, 2H). MS (apci): 519,1 (M+H).

Ejemplo 103**Hidrocloreto de ácido 2-(3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenoxi)acético**

15 Preparado según el método del Ejemplo 58. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,70 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,63 (d, 2H), 4,86 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). Espectro de masas (apci): 466,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 104**N-(5-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)feniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

20 Preparada según el método del Ejemplo 60. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,55 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,29 (t, 2H), 7,11 (t, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,96 (t, 2H), 1,44 (m, 2H). Espectro de masas (apci): 493,1 (M+H).

Ejemplo 105**Hidrocloreto de 1-(3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona**

Preparado según el método del Ejemplo 63. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,55 (bs, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,00-3,52 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,31-2,09 (m, 2H), 1,98 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 399,1 (M+H-HCl).

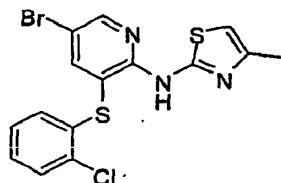
Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 105, Etapa H, también se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
106		Dihidrocloruro de 1-(3-(5-bromo-2-(4-metilthiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino) etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,12 (bs, 1H), 9,75 (bs, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,32 (dt, 1H), 4,31-4,06 (m, 2H), 3,85-3,56 (m, 4H), 2,83 (m, 6H), 2,40-2,10 (m, 5H). Espectro de masas (apci) m/z = 440,1 (M+H-2HCl).
107		ácido 4-(3-(5-bromo-2-(4-metilthiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,20 (bs, 1H), 11,65 (bs, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 5,20 (dt, 1H), 3,92-3,42 (m, 4H), 2,60-2,40 (m, 4H), 2,32-2,05 (m, 5H). Espectro de masas (apci) m/z = 457,1 (M+H).
108		3-(5-bromo-2-(4-metilthiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-N-isopropilpirrolidin-1-carboxamida	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,48 (bs, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,17 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,61-3,42 (m, 4H), 2,28-2,05 (m, 5H), 1,05 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 440,1 (M+H).
109		N-(5-bromo-3-(1-(1-metil-1H-imidazol-4-ilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)-4-metilthiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,06 (bs, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,69-3,39 (m, 7H), 2,28 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,03 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 501,1 (M+H).

5

Ejemplo 110

N-(5-bromo-3-(2-clorofeniltio)piridin-2-il)-4-metilthiazol-2-amina

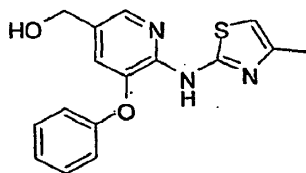


10 Preparada según el método del Ejemplo 40, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,96 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 414,1 (M+H).

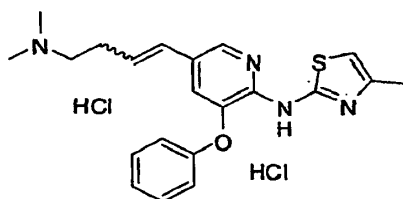
Se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 7.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
111		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,39 (ddd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,70 (tdd, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,20 (m, 5H), 6,92 (s, 1H), 2,34 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 393,2 (M+H-2HCl).
112		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,59 (d, 2H), 8,40 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 393,2 (M+H-2HCl).
113		Hidrocloruro de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(pirimidin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,61 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 394,2 (M+H-HCl).
114		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,31 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 407,2 (M+H-2HCl).
115		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(5-(4-metiltiazol-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,38 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 413,1 (M+H-2HCl).
116		Dihidrocloruro de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,22 (bs, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,21 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 443,2 (M+H-2HCl).
117		Dihidrocloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,05 (bs, 1H), 10,00 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 5H), 7,08 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,75 (d, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,85 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 475,3 (M+H-2HCl).
118		Hidrocloruro de N-(3,5-bis(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,33 (s, 1H), 7,44-7,16 (m, 11H), 6,63 (s, 1H), 2,24 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 407,7 (M+H-HCl).

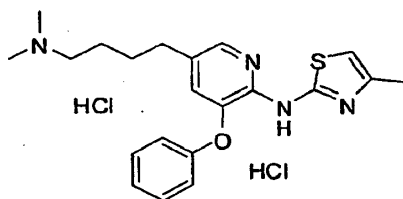
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
119		Hidrocloruro de 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,61 (bs, 1H), 7,48-7,32 (m, 5H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,66 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 408,7 (M+H-HCl).
120		Dihidrocloruro de 3-metil-N-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,36 (ddd, 1H), 8,30 (bs, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,50-7,37 (m, 6H), 7,17 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 394,1 (M+H-2HCl).
121		Dihidrocloruro de 3-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,30 (bs, 1H), 8,37 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,15 (m, 5H), 2,43 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 394,2 (M+H-2HCl).
122		Hidrocloruro de N-(5-(4-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,10 (bs, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,38 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,40 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 423,2 (M+H-HCl).
123		N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,13 (bs, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,09 (m, 4H), 7,02 (m, 2H), 2,73 (d, 2H), 2,23 (m, 1H), 0,98 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 454,2 (M+H).

Ejemplo 124**(6-(4-Metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)metanol**

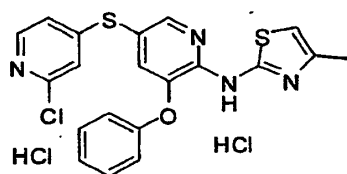
- 5 A una mezcla de mL 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxinicotinaldehído (Ejemplo 44, Etapa A; 150 mg, 0,48 mmol) y EtOH (5 mL) se añadió borohidruro sódico (27,3 mg, 0,72 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc:hexanos 1:1) para dar lugar al compuesto del título (132 mg, 87,4% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,66 (bs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,42 (q, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,33 (d, 3H), 1,77 (bs, 1H).
- 10

Ejemplo 125**Dihidrocloruro de N-(5-(4-(dimetilamino)but-1-enil)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

5 Una mezcla de mL bromuro de [3-(dimetilamino)propil]-trifenilfosfonio (413 mg, 0,964 mmol) y THF (5 mL) se enfrió a 0 °C. Se añadió butillitio (0,385 mL, 0,964 mmol) y se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió 6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxinicotinaldehído (100 mg, 0,321 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La reacción se vertió en NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (metanol de 0 a 20% en EtOAc) para producir ambos isómeros del material deseado en forma de sólidos blancos tras formación de las sales de HCl. Isómero Cis: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 12,82 (bs, 1H), 12,55 (bs, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,04 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,74 (d, 6H), 2,46 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 381,2 (M+H-2HCl). Isómero Trans: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 12,73 (bs, 1H), 12,50 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,21 (m, 4H), 6,43 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 3,09 (m, 2H), 2,81 (m, 8H), 2,45 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 381,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 126**Dihidrocloruro de 5-(4-(dimetilamino)butil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

20 Preparado según el método del Ejemplo 44, Etapa C, a partir de 5-(4-(dimetilamino)but-1-enil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 12,59 (bs, 1H), 12,25 (bs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (d, 6H), 2,61 (t, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,63 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 383,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 127**Dihidrocloruro de 5-(2-cloropiridin-4-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina**

25 Una mezcla de metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (72 mg, 0,18 mmol), 2-cloro-4-nitropiridina (85,3 mg, 0,54 mmol) y DMSO (2,0 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (60,4 mg, 0,54 mmol) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió en NH₄Cl acuoso y se extrajo con EtOAc (1 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 25% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (37,1 mg, 41,4% de rendimiento) en forma de un sólido blanco tras formación de la sal de HCl. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 12,89 (bs, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,50 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 427,2 (M+H-2HCl).

30

Se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 127.

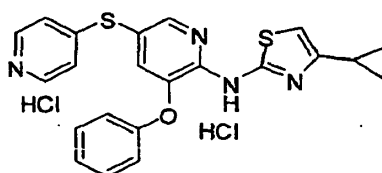
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
128		Dihidrocloruro de N-(5-(2-cloropirimidin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,29 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 2,48 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 428,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).
129		Dihidrocloruro de 5-(4,6-dimetilpirimidin-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 12,63 (bs, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,35 (t, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (s, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 422,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).
130		Dihidrocloruro de N-(5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,30 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,70 (s, 6H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (esi) m/z = 454,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).
131		Dihidrocloruro de 5-(4-metoxipirimidin-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,30 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (esi) m/z = 424,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).
132		Dihidrocloruro de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,19-7,07 (m, 4H), 6,73 (s, 1H), 2,27 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 449,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).
133		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,38 (m, 1H), 8,33 (dd, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 6,74 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 448,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).
134		Dihidrocloruro de N-(5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,48 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 438,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).
135		Dihidrocloruro de 4-fenil-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,54 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,31-7,10 (m, 8H), 7,01 (d, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,00-2,85 (m, 4H). Espectro de masas (apci) m/z = 539,3 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
136		Dihidrocloruro de N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,38 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,31-7,15 (m, 8H), 6,74 (m, 2H), 3,00-2,86 (m, 4H), 2,69 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 538,3 (M+H-2HCl).
137		Dihidrocloruro de N-(5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,43 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31-7,14 (m, 8H), 6,75 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,00-2,87 (m, 4H), 2,42 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 537,3 (M+H-2HCl).
138		Dihidrocloruro de 4-fenetil-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,90 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,32-7,14 (m, 8H), 6,80 (s, 1H), 3,01-2,90 (m, 4H). Espectro de masas (apci) m/z = 540,3 (M+H-2HCl).
139		4-metil-N-(5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,28 (bs, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 447,2 (M+H).
140		4-metil-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,18 (bs, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 2,26 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 450,2 (M+H).
141		Trihidrocloruro de 4-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,63 (bs, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,16 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,73 (d, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,94 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 532,3 (M+H-3HCl).
142		Trihidrocloruro de N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)thiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,35 (bs, 1H), 10,34 (bs, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,18 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,74 (d, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,16 (m, 2H), 1,90 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 531,3 (M+H-3HCl).
143		N-(5-(2-iodotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,86 (bs, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 2,36 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 575,1 (M+H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
144		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(5-(2-metilthieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,87 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 463,2 (M+H-2HCl).
145		Dihidrocloruro de N-(5-(2-metilthieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,31-7,11 (m, 9H), 6,76 (s, 1H), 3,00-2,87 (m, 4H), 2,73 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 553,3 (M+H-2HCl).
146		Dihidrocloruro de N-(5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,42 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31-7,15 (m, 8H), 6,76 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,00-2,87 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 551,3 (M+H-2HCl).
147		Dihidrocloruro de N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,62 (d, 1H), 8,42 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,31-7,13 (m, 10H), 6,77 (s, 1H), 3,01-2,88 (m, 4H). Espectro de masas (apci) m/z = 557,3 (M+H-2HCl).
148		Dihidrocloruro de N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,38 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,31-7,16 (m, 9H), 6,80 (s, 1H), 6,74 (d, 1H), 3,02-2,90 (m, 4H), 2,69 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 556,3 (M+H-2HCl).
149		Dihidrocloruro de N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,42 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31-7,16 (m, 9H), 6,75 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,42 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 555,2 (M+H-2HCl).
150		Dihidrocloruro de N-(5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,40 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,31-7,16 (m, 9H), 6,75 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20 (m, 1H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 569,2 (M+H-2HCl).
151		Dihidrocloruro de N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(2-metilthieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,55 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,31-7,16 (m, 9H), 7,10 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,01-2,88 (m, 4H), 2,73 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 571,3 (M+H-2HCl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
152		Hidrocloruro de 4-(6-(4-cianometiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzonitrilo	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,30 (m, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 2,27 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 417,0 (M+H-HCl).
153		Dihidrocloruro de N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,66 (dd, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,43-7,31 (m, 4H), 7,12 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,22 (s, 3H). Espectro de masas (esi) m/z = 498,8 (M+H-2HCl).
154		Dihidrocloruro de 4-(5-fenoxi-6-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,30 (bs, 1H), 9,01 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,45-7,10 (m, 8H), 6,82 (s, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,82 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 485,6 (M+H-2HCl).
155		Dihidrocloruro de N-(5-(furo[3,2-c]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,28 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,24 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 433,2 (M+H-2HCl).
156		Trihidrocloruro de N-(5-(2-iodotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,25 (bs, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 8,38 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,78 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 644,3 (M+H-3HCl).
157		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,56 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,26 (bs, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,22 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 464,7 (M+H-2HCl).
158		Dihidrocloruro de 4-metil-N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,40 (bs, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,25 (bs, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,52 (s, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,22 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 463,6 (M+H-2HCl).
159		Hidrocloruro de 4-(6-(4-cianometiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iltio)benzonitrilo	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,36 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,19 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 2,22 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 431,9 (M+H-HCl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
160		Trihidrocloruro de 4-metil-N-(3-(fenilitio)-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,67 (bs, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 6H), 6,53 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,21 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 464,7 (M+H-3HCl).
161		4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,16 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,08 (m, 4H), 6,76 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (apci) m/z = 537,2 (M+H-Boc).

Ejemplo 162**Dihidrocloruro de N-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-amina**

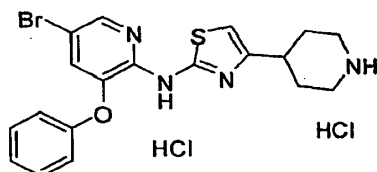
- 5 Etapa A: Preparación de 4-(2-(piridin-4-il)disulfanil)piridina: Se purgó con nitrógeno una mezcla de 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina (2,1 g, 7,9 mmol) y THF (80 mL) y se enfrió a -78°C . Se añadió metililito (5,9 mL, 9,5 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió butillitio (3,8 mL, 9,5 mmol) y se agitó durante 10 minutos a -78°C . Se añadió 4-(2-(piridin-4-il)disulfanil)piridina (4,4 g, 20 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en metanol y se añadió NaBH_4 (en exceso). La reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50% en hexanos hasta metanol al 5% en EtOAc) para dar lugar al compuesto del título (4,4 g, 20 mmol).

- 15 Etapas B-D: Preparación de dihidrocloruro de N-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 7, Etapas C-E. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,52 (m, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 1,97 (m, 1H), 0,84 (m, 2H), 0,78 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 419,3 (M+H-2HCl).

Se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 7, Etapa E.

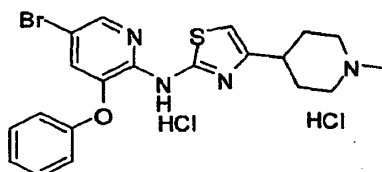
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
163		Dihidrocloruro de 4-isobutil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,57 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 2,47 (d, 2H), 2,00 (m, 1H), 0,89 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 435,3 (M+H-2HCl).
164		Dihidrocloruro de 4-ciclohexil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,57 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 2,59 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 3H), 1,46-1,14 (m, 5H). Espectro de masas (apci) m/z = 461,3 (M+H-2HCl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
165		Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,08 (s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,44 (dd, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,19 (m, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 447,3 (M+H-2HCl).
166		Dihidrocloruro de metil 3-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,56 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 2,70 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 465,2 (M+H-2HCl).
167		Trihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,70 (bs, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,59 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 8,25 (m, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,22 (m, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 456,3 (M+H-3HCl).
168		Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-feniltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,55 (bs, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,41 (dd, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,32 (t, 1H), 7,21 (m, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 455,3 (M+H-2HCl).
169		Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,55 (bs, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,40 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,20 (m, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 461,2 (M+H-2HCl).
170		Dihidrocloruro de 4-fenetil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (m, 2H), 8,38 (dd, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,31-7,14 (m, 8H), 6,74 (s, 1H), 2,96 (m, 2H), 2,90 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 483,3 (M+H-2HCl).
171		Dihidrocloruro de 4-etil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 2,63 (q, 2H), 1,21 (t, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 407,3 (M+H-2HCl).
172		Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,54 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,43 (m, 3H), 7,18 (m, 4H). Espectro de masas (apci) m/z = 379,2 (M+H-2HCl).
173		Dihidrocloruro de 4-isopropil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,24 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 421,3 (M+H-2HCl).

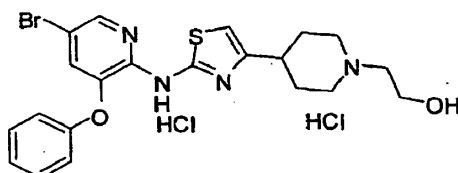
Ejemplo 174**Dihidrocloruro de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina**

5 Etapa A: siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, etapa E, usando 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea y 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo, proporcionado 4-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

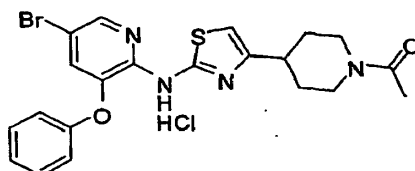
10 Etapa B: se disolvió terc-butil 4-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato en CH_2Cl_2 :metanol 1:1 y se añadió HCl 4N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los disolventes fueron eliminados para dar lugar al compuesto del título. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,98 (bs, 1H), 8,90 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,89 (m, 1H), 2,10 (m, 2H), 1,79 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 431,2, 433,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 175**Dihidrocloruro de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-amina**

15 A una mezcla de dihidrocloruro de 5-bromo-3-fenoxi-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (80 mg, 0,16 mmol), paraformaldehído (7,15 mg, 0,24 mmol) y $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (2 mL) se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (134 mg, 0,64 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (metanol al 10% en EtOAc con un 0,2% de NH_3) para producir el compuesto del título (52,2 mg, 62,3% de rendimiento) en forma de sólido blanco tras formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,00 (bs, 1H), 10,22 (bs, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,74 (d, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 445,3 (M+H-2HCl).

Ejemplo 176**Dihidrocloruro de 2-(4-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanol**

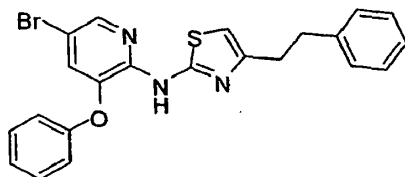
25 Preparado según el método del Ejemplo 175. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,00 (bs, 1H), 9,94 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,48-738 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,23-3,02 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 1,93 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 475,3 (M+H-2HCl).

Ejemplo 177**Hidrocloruro de 1-(4-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanol**

5 A dihidrocloruro de 5-bromo-3-fenoxi-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (80 mg, 0,159 mmol), trietilamina (0,088 mL, 0,64 mmol) y THF (2 mL) se les añadió anhídrido acético (0,015 mL, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (metanol al 5% en EtOAc) para producir el compuesto del título (47,6 mg, 58,8% de rendimiento) en forma de sólido blanco tras formación de la sal de HCl. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 11,00 (bs, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,83 (tt, 1H), 2,62 (td, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,55 (qd, 1H), 1,42 (qd, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 475,2 (M+H-HCl).

Ejemplo 178

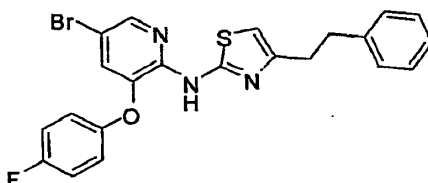
10 N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina



Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa E, a partir de 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea y 1-bromo-4-fenilbutan-2-ona. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,26 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,31-7,11 (m, 8H), 6,74 (s, 1H), 2,92 (m, 4H). Espectro de masas (apci) m/z = 452,3 (M+H).

15 Ejemplo 179

N-(5-Bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina



20 Etapa A: 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo: A una disolución de 4-fluorofenol (0,49g, 4,4 mmol) en DMF (10 mL) enfiada a 0°C se le añadió hidruro sódico al 60% (0,19 g, 4,8 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (1,0 g, 4,4 mmol, disolución en 5 mL de DMF) y se agitó durante 3 horas. Se vertió en agua, se filtró, se lavó con agua y se secó para dar lugar al compuesto del título (1,0 g, 78%).

25 Etapa B: A 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinonitrilo (48,5 g, 165 mmol) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (200 mL) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se añadió por partes a agua (1000 mL) enfiada en un baño de hielo a una velocidad tal que la temperatura de la disolución no superara los 35°C. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, salmuera, secadas y concentradas hasta 200 mL, filtradas y secadas para producir el compuesto del título (49 g, 95%).

30 Etapa C: 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina: A una disolución de hidróxido sódico 2M (300 mL) a 0°C se añadió bromo (6,94 mL, 135 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos, seguido de la adición de 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)picolinamida (35g, 113 mmol) en dioxanos (600 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se acidificó con HCl 1N (800 mL) hasta que dejó de producirse gas. La capa acuosa se basificó usando NaOH 1N. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía usando acetato de etilo al 15%/CH₂Cl₂ como eluyente para dar lugar al compuesto del título (27,3 g, 86%).

35 Etapa D: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa C, 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-amina (800 mg, 2,83 mmol) e isotiocianato de benzoilo (0,457 mL, 3,39 mmol) produjeron 1-benzoil-3-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (1150 mg, 91,2% de rendimiento).

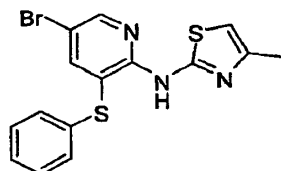
40 Etapa E: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa D, 1-benzoil-3-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (1150 mg, 2,58 mmol) e hidróxido sódico 3M (1,7 mL, 5,1 mmol) produjeron 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (743 mg, 84,3% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Etapa F: Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, Etapa E, 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (740 mg, 2,163 mmol), 1-bromo-4-fenilbutan-2-ona (687,6 mg, 3,028 mmol) y trietilamina (0,5014 mL, 3,676 mmol) produjeron 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)-N-(4-fenetiltiazol-2-il)piridin-2-amina (1040 mg, 102,2% de rendimiento) en

forma de sólido blanco tras secar. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,71 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 3,05-2,92 (m, 4H). Espectro de masas (apci) m/z = 470,2, 472,2 (M+H).

Ejemplo 180

N-(5-Bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



5

Etapa A: Preparación de 2-nitro-3-(feniltio)piridina: Se disolvió 3-cloro-2-nitropiridina (30,6 g, 193 mmol) en DMSO (200 mL). Se añadió bencenotiol (20,7 mL, 203 mmol) seguido de carbonato de cesio (69,3 g, 212 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La disolución se diluyó con agua (750 mL) y los sólidos fueron filtrados. El material sin purificar se recristalizó en EtOAc (400 mL) y se añadió hexanos (1 L) para producir un A-crop de 23,5 g. El filtrado se concentró y se recristalizó en EtOAc/hexanos para producir 7,87 g. Los sólidos fueron secados a alto vacío para dar lugar al compuesto del título (31,38 g, 69,8% de rendimiento).

10

Etapa B: Preparación de 5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-amina: Se enfrió 2-nitro-3-(feniltio)piridina (16,3 g, 70,2 mmol) y AcOH (250 mL) en un baño de agua. Se añadió lentamente zinc (22,9 g, 351 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se filtró a través de celite y la torta se lavó con CH_2Cl_2 . Se eliminó el CH_2Cl_2 y se añadió bromo (3,6 mL, 70,2 mmol) a la disolución. Tras 10 minutos, se eliminó el HOAc y se particionó entre EtOAc y bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (1,5 L de SiO_2 y EtOAc al 30% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (18,2 g, 92,21% de rendimiento).

15

Etapa C: Preparación de 1-benzoil-3-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea: Se agitó a 40 °C durante una noche 5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-amina (17 g, 60,5 mmol), isotiocianato de benzoilo (9,79 mL, 72,6 mmol) y THF (300 mL). Se concentró hasta la mitad del volumen original y se añadió una mezcla 9:1 de hexanos:EtOAc (500 mL). Se filtró para dar lugar al compuesto del título (25,7 g, 95,7% de rendimiento).

20

Etapa D: Preparación de 1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea: A 1-benzoil-3-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea (25,7 g, 57,8 mmol) y MeOH (250 mL) se añadió hidróxido sódico (38,6 mL, 116 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se diluyó con agua (250 mL) y se filtró y se lavó con agua. El precipitado se secó en una estufa de vacío para dar lugar al compuesto del título (19,0 g, 96,5% de rendimiento).

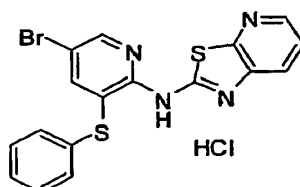
25

Etapa E: Preparación de 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)piridin-2-amina: Se calentó 1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea (5,0 g, 14,69 mmol), trietilamina (6,0 mL, 44 mmol), 1-cloropropan-2-ona (2,3 mL, 29,4 mmol) y EtOH (100 mL) a 70 °C durante 6 horas. El etanol fue reducido hasta ~1/2 del volumen y se añadió agua (150 mL) y el precipitado se filtró para dar lugar al compuesto del título (5,6 g, 100% de rendimiento) en forma de un sólido tostado tras secar. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,32-7,15 (m, 5H), 6,44 (m, 1H), 2,32 (m, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 379,8 (M+H).

30

Ejemplo 181

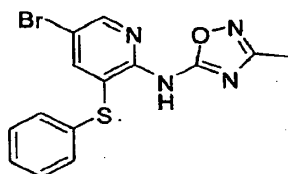
Hidrocloruro de N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina



Se calentó 5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-amina (1,0 g, 3,6 mmol), 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (0,61 g, 3,6 mmol), DMF (2 mL) a 90 °C durante 8 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos fueron diluidos con CH_2Cl_2 (2 mL) y filtrados y lavados con una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 para dar lugar al compuesto del título (0,98 g, 61% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (dd, 1h), 7,38-7,25 (m, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 414,8 (M+H).

35

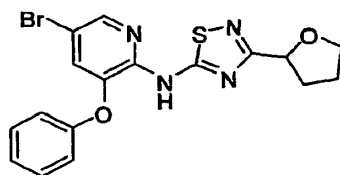
40

Ejemplo 182**N-(5-Bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina**

5 Etapa A: Preparación de metil N'-5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il-N-(1-(dimetilamino)etiliden)carbamidotioato: se calentó 1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea (100 mg, 0,29 mmol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetiletanamina (0,096 mL, 0,59 mmol) a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente para dar lugar a 120 mg del compuesto del título en forma de mezcla sin purificar.

10 Etapa B: Preparación de 5-bromo-N-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-(feniltio)piridin-2-amina: A N-5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il-N-(1-(dimetilamino)etiliden)carbamidotioato (120 mg, 0,283 mmol), acetato sódico (69,8 mg, 0,850 mmol) y THF (2 mL) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (59,1 mg, 0,850 mmol) seguido de 0,1 mL de agua. Se agitó a 50 °C durante 3 horas y se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc 1:1 en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (89 mg, 86,5% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,54 (m, 1H), 8,49 (bs, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,64-7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,21 (m, 2H), 2,35 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 362,4, 364,2 (M+H).

15

Ejemplo 183**N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina**

20 Etapa A: Preparación de tetrahidrofuran-2-carbaldehído oxima: Se disolvió tetrahidrofuran-2-carbaldehído (100 g, 500 mmol, 50 % p/p en agua) en metanol:agua (1:1, 1500 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió carbonato sódico (26,5 g, 250 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (41,6 g, 600 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta la mitad del volumen y se extrajo con EtOAc (2 x 800 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (44,3 g, 80%).

25 Etapa B: Preparación de oxima de cloruro de tetrahidrofuran-2-carbonilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con oxima de tetrahidrofuran-2-carbaldehído (2,0 g, 17 mmol) y DMF (100 mL). Se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (2,3 g, 17 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una mezcla de salmuera:agua 1:1 (800 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (2,6 g, 100%).

30 Etapa C: Preparación de cloruro de N-(metilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-carbimidoilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 mL con oxima de cloruro de tetrahidrofuran-2-carbonilo (2,6 g, 17,4 mmol), cloruro de metanosulfonilo (1,4 mL, 17,4 mmol) y Et₂O (200 mL). Se añadió gota a gota trietilamina (2,4 mL, 17,4 mmol) a lo largo de 1 minuto y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (100% de CH₂Cl₂) para dar lugar al compuesto del título (2,1 g, 53,07% de rendimiento).

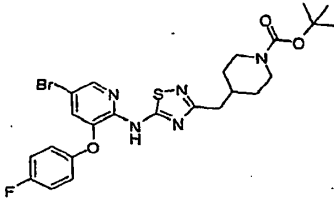
35

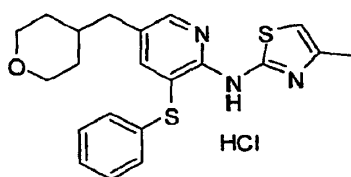
Etapa D: Preparación de 5-bromo-3-fenoxi-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina: Se cargó un vial de 20 mL con cloruro de N-(metilsulfonilo)tetrahidrofuran-2-carbimidoilo (129 mg, 0,57 mmol), piridina (0,137 mL, 1,7 mmol), NaSCN (45,9 mg, 0,57 mmol) y CH₃CN (4 mL). La reacción se calentó a 40 °C durante 40 minutos. Se añadió 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina (100 mg, 0,38 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 30% en hexanos) para producir el compuesto del título (121 mg, 76,5% de rendimiento) en forma de sólido tostado. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,22 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 3,98 (t, 1H), 3,83-3,68 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 2,19 (q, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 419,1 (M+H).

40

45 Mediante los procedimientos del Ejemplo 183, también se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
184		N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,10 (s, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 2,53 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 363,1, 365,0 (M+H).
185		Dihidrocloruro de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,20 (s, 1H), 8,66 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,15-2,90 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,88 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 432,2 (M+H-2HCl).
186		N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,02 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 2,71 (d, 2H), 2,22 (m, 1H), 0,98 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 405,1 (M+H).
187		N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,30 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 2,51 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 379,1, 381,0 (M+H).
188		Hidrocloruro de N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,30 (bs, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 1,35 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 407,1 (M+H-HCl).
189		N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,04 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 2,54 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 381,1, 383,1 (M+H).
190		N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,05 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 2,72 (d, 2H), 2,22 (m, 1H), 0,98 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 423,1, 425,2 (M+H).
191		4-(5-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,01 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 2,93 (m, 3H), 2,04 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). Espectro de masas (apci) m/z = 450,2 (M+H-Boc).

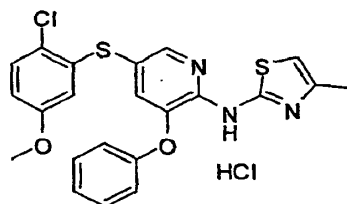
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
192		4-((5-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,01 (bs, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,08 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 2,78 (d, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,24 (m, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 464,2$ (M+H-Boc).

Ejemplo 193**Hidrocloruro de 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-il)tiazol-2-amina**

- 5 Etapa A: Preparación de hidrocloreto de (6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)piridin-2-amina (250 mg, 0,661 mmol), THF (6 mL) y se enfrió a -78°C y se añadió metilitio (0,496 mL, 0,793 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió butilitio (0,317 mL, 0,793 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió tetrahydro-2H-piran-4-carbaldehído (151 mg, 1,32 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (217 mg, 73,0% de rendimiento) tras formación de la sal de HCl.

- 15 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)-5-((tetrahidropiran-4-iliden)metil)piridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con hidrocloreto de (6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (125 mg, 0,278 mmol), hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (5,28 mg, 0,0278 mmol), tolueno (5 mL) y se calentó a reflujo en una trampa dean stark durante 24 7 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre bicarbonato sódico acuoso saturado y CH_2Cl_2 . La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 25% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (42 mg, 35,0% de rendimiento) después de formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 12,24 (bs, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,78 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,42 (m, 4H). Espectro de masas (apci) $m/z = 396,2$ (M+H-HCl).

- 25 Etapa C: Preparación de hidrocloreto de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 44, Etapa C. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,26 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,49 (d, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,38 (m, 2H), 1,12 (m, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 398,3$ (M+H-HCl).

Ejemplo 194**Hidrocloruro de N-(5-(2-cloro-5-metoxifenil)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

- 30 Etapa A: Preparación de 1,2-bis(2-cloro-5-metoxifenil)disulfano: A una disolución de 2-bromo-1-cloro-4-metoxibenceno (4,42 g, 19,9 mmol) en THF agitando a -10°C en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de isopropilmagnesio (9,9 mL, 19,9 mmol, 2M en THF). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La reacción se enfrió a -40°C y se añadió cloruro de zinc(II) (19,9 mL, 19,9 mmol, 1M en éter) y la disolución se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió a -78°C y se añadió dicloruro de sulfurotioilo (0,80 mL, 9,9 mmol). Tras agitar durante 15 minutos a -78°C , se añadió NH_4Cl saturado y la mezcla

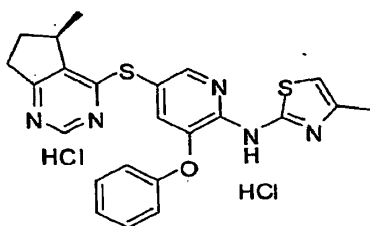
35

se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo múltiples veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato sódico, filtradas y concentradas para dar lugar a un residuo que se purificó mediante cromatografía de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) para producir el compuesto del título (1,52 g, 21,9% de rendimiento).

- 5 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 5-(2-cloro-5-metoxifenil)tio-N-(4-metil-tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 8, usando 1,2-bis(2-cloro-5-metoxifenil)disulfano para dar lugar al compuesto del título (0,960 g, 56,5% de rendimiento) tras formación de sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,26 (m, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,32 (m, H), 7,18 (t, 1H), 7,11 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,41 (d, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 456,3 (M+H-HCl).

10 Ejemplo 195

Dihidrocloreto de (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina



- 15 Etapa A: Preparación de (2R)-etil 2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato: A un matraz de fondo redondo de 3 L se añadió (r)-Pulegone (300 g, 1,97 mol), NaHCO_3 anhidro (82 g, 0,99 mol) y éter (1,5 L). La mezcla se enfrió a -5°C en un baño de sal-hielo en atmósfera de N_2 . Entonces se añadió bromo (101 mL, 1,97 mol) gota a gota a lo largo de 45 minutos. La mezcla se filtró y se añadió con cuidado gota a gota (la adición es de naturaleza exotérmica) a NaOEt (20 % p/p, 4,3 mol) enfriado a 0°C . Se permitió que la reacción se agitara con calentamiento hasta temperatura ambiente durante una noche. A continuación se añadió 1 L de HCl al 5% y 300 mL de éter. La fase acuosa fue extraída con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se concentraron. El aceite marrón resultante diluido con EtOH fue añadido a una disolución caliente de semicarbazida de HCl (150 g, 1,3 mol), NaOAc (150 g, 1,8 mol) y H_2O (2 L) para dar lugar a una disolución marronácea. Después la mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trató con 1 L de agua y 500 mL de éter. La fase acuosa se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 y concentradas para producir un aceite marrón. El aceite se sometió a destilación a vacío, y se recogió el compuesto del título (247 g, 64% de rendimiento) a $73\text{-}76^\circ\text{C}$.

- 30 Etapa B: Preparación de (2R)-etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato: El (2R)-etil 2-metil-5-(propan-2-iliden)ciclopentanocarboxilato (139 g, 662 mmol) en EtOAc (900 mL) se enfrió a -78°C usando un baño de hielo seco-isopropanol. Dicha mezcla fue sometida a ozonólisis hasta que la reacción se volvió de color púrpura. La generación de ozono cesó y la reacción se retiró del baño de hielo seco. Se burbujeó oxígeno a través del medio de reacción hasta que se volvió amarillo. La reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en 60 mL de ácido acético glacial. La disolución se enfrió hasta 0°C y se añadió polvo de Zn en porciones a lo largo de 30 minutos. A continuación se dejó que la reacción se agitara durante 1 hora, y después se filtró con celite para retirar el zinc. El ácido acético se neutralizó a pH 7 con NaOH y NaHCO_3 en agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 y se concentró para dar lugar al material deseado en forma de líquido marrón. El material se hizo pasar a través de un tapón de sílice (eluyendo con hex/EtOAc 8:1) para eliminar las impurezas polares y dar lugar al compuesto del título (82 g, 73% de rendimiento).

- 40 Etapa C: Preparación de (R)-etil 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato: A una disolución de (R)-etil 2-metil-5-oxociclopentanocarboxilato (106 g, 622 mmol) en 1,2 L de MeOH se añadió acetato de amonio (240 g, 3,1 mol). La reacción se agitó durante 20 horas y se concentró para eliminar el MeOH. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O , salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (102 g, 97% de rendimiento) en forma de aceite naranja.

- 45 Etapa D: Preparación de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol: Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 L equipado con un condensador, y sonda de temperatura interna, con (R)-etil 2-amino-5-metilciclopent-1-enocarboxilato (185 g, 1093 mmol) y formiato amónico (103,4 g, 1640 mmol) en formamida (400 mL) y tolueno (200 mL). La reacción se calentó hasta una temperatura interna de 150°C y se agitó durante 36 horas. La reacción se enfrió y se transfirió a un matraz individual de 2 L y el exceso de formamida se eliminó mediante destilación a vacío. El aceite resultante se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas fueron extraídas con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato sódico, filtradas y concentradas para dar lugar al producto sin purificar en forma de un semisólido marrón que fue llevado a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

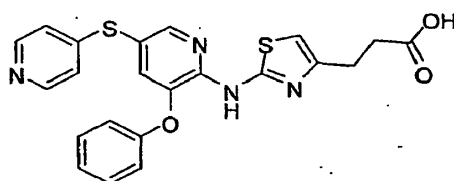
Etapa E: Preparación de (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina: La disolución de (R)-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-ol (2,08g, 13,9mmol) en POCl₃ (10 mL) se llevó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar, el exceso de POCl₃ fue evaporado y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y se neutralizó con NaHCO₃ saturado. La fase acuosa fue extraída con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 20% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (1,0 g, 44% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de dihidrocloruro de (R)-5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 127 usando (R)-4-cloro-5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidina para dar lugar al compuesto del título (51,6 mg, 49,8% de rendimiento) tras formación de la sal de HCl. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,63 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,16 (m, 3H), 6,75

(s, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 1,72 (m, 1H), 1,27 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 448,3 (M+H-2HCl).

Ejemplo 196

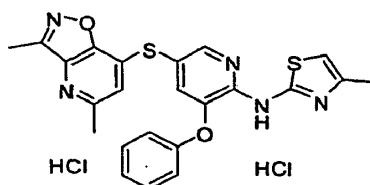
Dihidrocloruro de ácido 3-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico



Preparado según el método del Ejemplo 45 a partir de metil 3-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,58 (m, 2H), 8,38 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,78 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,62 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 451,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 197

Dihidrocloruro de N-(5-(3,5-dimetilisoxazolo[4,5-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



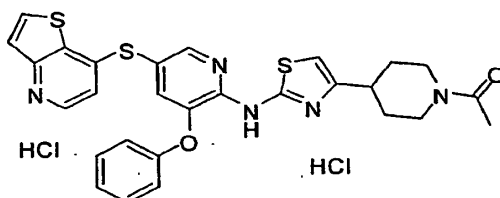
Etapa A: Preparación de 3,5-dimetilisoxazolo[4,5-b]piridin 4-óxido: Se disolvió 3,5-dimetil-4-nitroisoxazol (2,50 g, 17,6 mmol) en 25 mL de EtOH. Se añadió piperidina (0,174 mL, 1,76 mmol) seguido de propionaldehído (1,52 mL, 21,1 mmol). La disolución se calentó hasta 90 °C durante una noche. La disolución se concentró y se sometió a cromatografía usando EtOAc para obtener el compuesto del título (0,650 g, 22,5% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 7-cloro-3,5-dimetilisoxazolo[4,5-b]piridina: a 3,5-dimetilisoxazolo[4,5-b]piridin 4-óxido (0,650 g, 3,96 mmol) en cloroformo (5 mL) se añadió POCl₃ (1,45 mL, 15,8 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La disolución se enfrió y se vertió sobre agua con hielo. La disolución se neutralizó con NaHCO₃ saturado y a continuación la disolución se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El sólido se trituró con éter y se filtró dos veces para obtener dos cultivos del compuesto del título (0,417 g, 57,7% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 5-(3,5-dimetilisoxazolo[4,5-b]piridin-7-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 127. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,39 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,15 (m, 3H), 7,06 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 2,54 (m, 3H), 2,52 (m, 3H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 461,9 (M+H-2HCl).

Ejemplo 198

Dihidrocloruro de 1-(4-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona



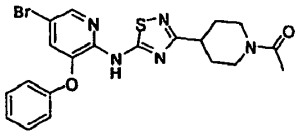
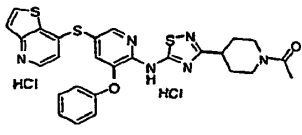
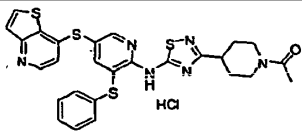
Etapa A: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 mL con 4-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 3,0 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,0 mL, 6,0 mmol), Xantphos (0,087 g, 0,15 mmol) y Dioxano (25 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 10 minutos. Se añadió metil 3-mercaptopropanoato (0,40 mL, 3,6 mmol) y Pd₂dba₃ (0,068 g, 0,075 mmol) y se sumergió la reacción en un baño de aceite a 95 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos se filtraron a través de celite y se concentraron. El residuo se purificó sobre sílice (EtOAc al 30% en hexanos) para producir 4-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 81,48% de rendimiento) en forma de espuma blanca.

Etapa B: Un matraz de fondo redondo de 25 mL se cargó con 4-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,876 mmol), 7-clorotieno[3,2-b]piridina (178 mg, 1,05 mmol) y DMSO (8 mL). Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 10 minutos. Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (295 mg, 2,63 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre sílice (EtOAc al 50% en hexanos) para producir 4-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa C: Se disolvió 4-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en CH₂Cl₂:metanol 1:1 y se añadió HCl 4N en dioxano y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se particionó entre CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para producir 3-fenoxi-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina (238 mg, 52,5% de rendimiento en 2 etapas) en forma de sólido blanco.

Etapa D: Se cargó un vial de 20 mL con 3-fenoxi-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina (80 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,043 mL, 0,31 mmol) y THF (2 mL). Se añadió cloruro de acetilo (0,011 mL, 0,15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (metanol de 5 a 10% en EtOAc) para dar lugar al compuesto del título (35,1 mg, 35,9% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo tras la formación de la sal de HCl. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,65 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 560,4 (M+H-2HCl).

También se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento del Ejemplo 198, Etapa D.

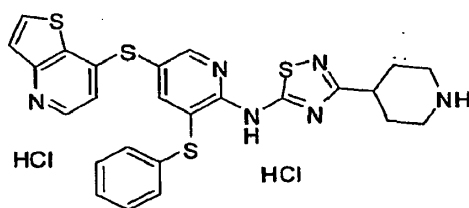
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
199		1-(4-(5-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,57 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,11 (m, 5H), 1,95-1,75 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 476,2 (M+H).
200		Dihidrocloruro de 1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,48 (bs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,01 (m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,59 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 561,3 (M+H-2HCl).
201		Hidrocloruro de 1-(4-(5-(3-feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,86 (bs, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,31 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,01 (m, 5H), 1,73 (m, 1H), 1,58 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 577,3 (M+H-HCl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
202		Hidrocloruro de 1-(4-(2-(3-(fentio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,46 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,68 (t, 2H), 7,39 (m, 6H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,01 (m, 5H), 1,58 (m, 1H), 1,43 (m, 1H). Espectro de masas (apci) $m/z = 520,3$ (M+H-HCl).
203		Hidrocloruro de 4-(2-(3-(fentio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de metilo	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,43 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,15 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,95-2,75 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,50 (m, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 536,2$ (M+H-HCl).
204		Dihidrocloruro de 1-(4-(2-(3-(fentio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,57 (d, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,39 (m, 6H), 6,98 (d, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,45 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,43 (m, 1H). Espectro de masas (apci) $m/z = 576,3$ (M+H-2HCl).
205		Dihidrocloruro de 4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-N-(3-(fentio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-iltio)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,59 (dd, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,36 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,40 (m, 6h), 7,02 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,07 (m, 2H), 1,65 (m, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 612,2$ (M+H-2HCl).
206		Trihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(2-(3-(fentio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,61 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,39 (m, 6H), 7,01 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,31 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 2,82 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,50 (m, 1H). Espectro de masas (apci) $m/z = 619,2$ (M+H-3HCl).
207		Dihidrocloruro de 1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,51 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,26 (m, 4H), 6,58 (d, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,02 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). Espectro de masas (apci) $m/z = 577,2$ (M+H-2HCl).
208		Dihidrocloruro de 1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,49 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,21 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,01 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,59 (m, 1H). Espectro de masas (apci) $m/z = 579,2$ (M+H-2HCl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
209		Dihidrocloruro de N-(3-(4-fluorofenoxy)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,53 (bs, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,14 (d, 1H), 3,60 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,82 (m, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 615,2$ (M+H-2HCl).
210		Trihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxy)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,49 (bs, 1H), 9,61 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 4,32 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,82 (m, 7H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H). Espectro de masas (apci) $m/z = 622,2$ (M+H-3HCl).

Ejemplo 211

Dihidrocloruro de 3-(feniltio)-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina



5

Etapa A: Preparación de 4-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 13 a partir de 4-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

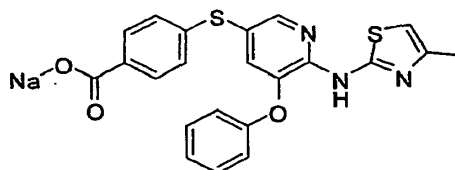
10 Etapa B: Preparación de 4-(5-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Preparado según el método del Ejemplo 127.

15 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 3-(feniltio)-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina: Se disolvió 4-(5-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en CH_2Cl_2 :metanol 1:1 (4 mL) y se añadió HCl 4N en dioxano (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se colocó bajo alto vacío para dar lugar al compuesto del título (100 mg, 89,6% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,70 (m, 2H), 8,20 (m, 3H), 7,95 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 3,80-3,05 (m, 9H). Espectro de masas (apci) $m/z = 535,2$ (M+H-3HCl).

Usando el procedimiento del Ejemplo 211, etapas A y B o etapas A-C, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
212		Dihidrocloruro de N-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,06 (m, 1H), 8,84 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,80 (bs, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,95 (m, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,80 (m, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 478,3$ (M+H-2HCl).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
213		4-(2-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,18 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,31-7,17 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 2,80 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (apci) $m/z = 534,3$ (M+H-Boc).
214		4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,26 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,56 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (apci) $m/z = 535,2$ (M+H-Boc).

Ejemplo 215**4-(6-(4-Metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzoato sódico**

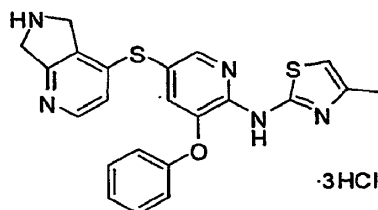
- 5 Etapa A: Preparación de 4-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzoato de metilo: Preparado según el método del Ejemplo 127 a partir de metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato.

Etapa B: Preparación de ácido 4-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzoico: Preparado según el método del Ejemplo 45 para producir el compuesto del título (10,3 mg, 38,0% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,26 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 436,3$ (M+H-Na).

10

Usando el procedimiento del Ejemplo 215, se prepararon los siguientes compuestos.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
216		Ácido 3-metil-7-(6-(4-feniltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,20 (bs, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,33-7,14 (m, 9H), 7,08 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,68 (s, 1H), 2,98-2,83 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 597,2$ (M+H).
217		Ácido 3-metil-7-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,98 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,40-7,05 (m, 4H), 6,95 (m, 2H), 6,65 (bs, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 507,1$ (M+H).

Ejemplo 218**Trihidrocloruro de N-(5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina**

5 Etapa A: Preparación de N-óxido de 5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de etilo: Se añadió mCPBA (7,3 g, 30 mmol) a una disolución de 5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de etilo (5 g, 26 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) y se agitó durante 2 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con una disolución acuosa de bisulfato sódico, NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (4 g, 74% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

10 Etapa B: Preparación de 4-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de etilo: Se añadió POCl₃ (20 mL, 218 mmol) en N-óxido de 5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de etilo (1 g, 4,80 mmol) y se calentó a 35 °C durante 12 horas y 50 °C durante otras 5 horas. Se evaporó el disolvente y se vertió en agua. El material se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar lugar al compuesto del título (0,5 g, 45,9% de rendimiento).

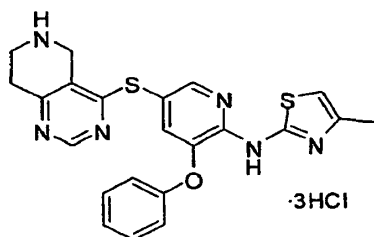
15 Etapa C: Preparación de trihidrocloruro de 5-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-4-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (65 mg, 0,16 mmol), 4-cloro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-carboxilato de etilo (55 mg, 0,24 mmol) DMSO (2 mL). Se burbujeó nitrógeno a través del medio de reacción y se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (54 mg, 0,49 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50% en hexanos) para dar lugar a un residuo que se disolvió en metanol, KOH (xs) y se añadió agua (0,5 mL) y se calentó a 60 °C durante un fin de semana. La reacción se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (de 100% de EtOAc a 20% de metanol en CH₂Cl₂ con un 0,2% de amoníaco) para dar lugar al compuesto del título (29 mg, 33% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo tras formación de la sal de HCl. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 10,12 (bs, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,47 (m, 4H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 434,2 (M+H-3HCl).

20

25

Ejemplo 219

30 **Trihidrocloruro de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-amina**

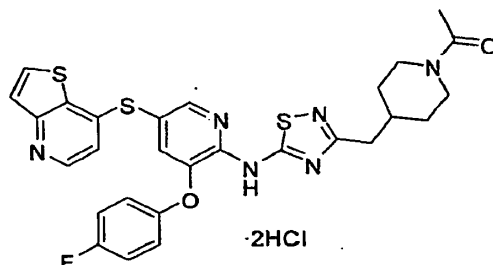


35 Etapa A: Preparación de 4-cloro-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo: Se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla de PPh₃ (81,4 g, 310 mmol) y N-clorosuccinimida (41,4 g, 310 mmol) en dioxano (850 mL). A esta suspensión se añadió 4-hidroxi-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-carboxilato de terc-butilo y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. Posteriormente la mezcla se trató con trietilamina (25 mL, 183 mmol) y se concentró la disolución marrón resultante. El aceite negro se empaquetó seco en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía eluyendo con EtOAc 15-20%/Hexanos para dar lugar al compuesto del título en forma de una goma amarilla.

40 Etapa B: Preparación de trihidrocloruro de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 218, Etapa B. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 9,56 (bs, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,26 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 449,2 (M+H-3HCl).

Ejemplo 220

Dihidrocloruro de 1-(4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)etanona



- 5 Etapa A: Preparación de 4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 127.

Etapa B: Preparación de trihidrocloruro de 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 196, Etapa C.

- 10 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 1-(4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)etanona: Preparado según el método del Ejemplo 198. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,47 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,98 (t, 1H), 2,72 (d, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 593,2 (M+H-2HCl).

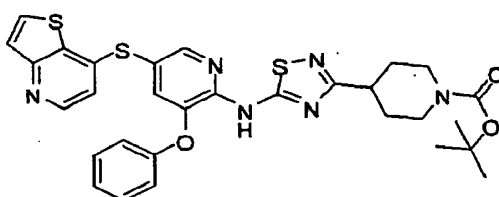
Se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 220.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
221		Hidrocloruro de 1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazol-5-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,48 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,02 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). Espectro de masas (esi) m/z = 578,1 (M+H-HCl).
222		Dihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazol-5-iltio)piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,48 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 4,32 (m, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,82 (d, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H). Espectro de masas (esi) m/z = 621,1 (M+H-2HCl)

15

Ejemplo 223

4-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



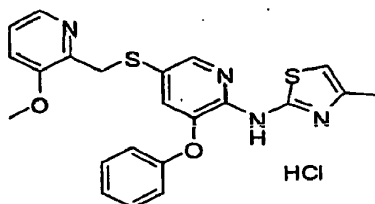
- 20 Etapa A: Preparación de terc-butil 4-(5-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato: Preparado según el método del Ejemplo 183, etapa D.

Etapa B: Preparación de 4-(5-(5-(3-metoxi-3-oxopropil)tiolo)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 13.

5 Etapa C: Preparación de 4-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 127. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,18 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,77 (d, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,47 (s, 9H). Espectro de masas (esi) m/z = 519,2 (M+H-Boc).

Ejemplo 224

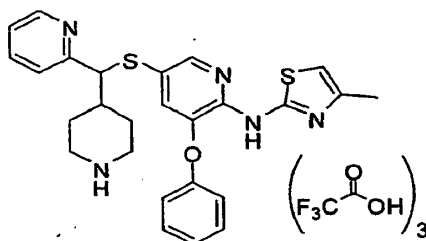
N-(5-((3-metilpiridin-2-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-hidrocloruro



10 Se llevó 2-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)piridin-3-ol (preparado en el Ejemplo 69) (0,180 g, 0,426 mmol) en DMF (5 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (0,0307 g, 1,28 mmol) y se agitó durante 10 minutos y después se añadió MeI (0,0605 g, 0,426 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se concentró y se purificó con gel de sílice. El producto seguía siendo impuro. La mezcla se purificó mediante fase inversa a presión media seguida de dos purificaciones de fase inversa a alta presión. Se combinaron todas las fracciones limpias y después se disolvieron en CH_2Cl_2 y se añadió HCl en éter, a continuación se concentró para dar lugar al compuesto del título (0,0085 g, 4,22% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,14 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,34-7,27 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 225

20 tris(2,2,2-Trifluoroacetato) de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(piridin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina



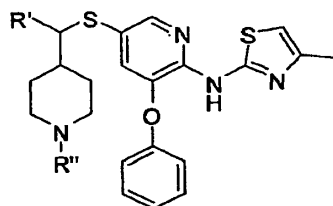
25 Etapa A: Preparación para producir 4-(hidroxipiridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se llevó 2-bromopiridina (0,833 g, 5,27 mmol) en THF (25 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente butillitio (2,11 mL, 5,27 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se disolvió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 2,34 mmol) en THF (3 mL) y se añadió lentamente a la disolución anterior y después se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se concentró y se purificó mediante gel de sílice para dar lugar al compuesto del título (0,229 g, 33,4% de rendimiento)

30 Etapa B: Preparación de 4-((metilsulfonilo)piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se llevó 2-bromopiridina (0,833 g, 5,27 mmol) en THF (25 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente butil litio (2,11 mL, 5,27 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se disolvió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,500 g, 2,34 mmol) en THF (3 mL) y se añadió lentamente a la disolución anterior a -78 °C durante 30 minutos. Se añadió cloruro de amonio y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se concentró y se purificó mediante gel de sílice para dar lugar al compuesto del título (0,229 g, 33,4% de rendimiento)

35 Etapa C: Preparación para producir 4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 16.

40 Etapa D: Preparación de tris(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(piridin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: Se puso Me_2S (0,0072 g, 0,12 mmol) en ácido trifluoroacético (10 mL) seguido de 4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,068 g, 0,12 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, a continuación se concentró para producir el compuesto del título (0,086 g, 90% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,52 (bs, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,17 (bs, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,70 (dt, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,25-7,16 (m, 3H), 6,92 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,22 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,98-2,74 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 1H).

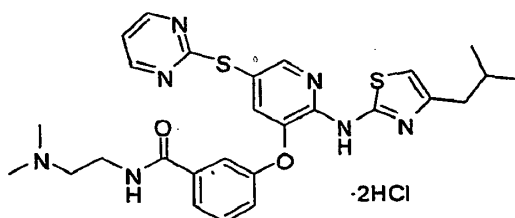
Seguendo el procedimiento del Ejemplo 225 también se prepararon los siguientes compuestos.



Ejemplo	R'	R''	Nombre	RMN
226		H	bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(pirazin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H NMR (d_6 -DMSO) δ 8,53-8,43 (m, 3H), 8,16 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,97-2,75 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,28 (m, 1H)
227		H	bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(pirimidin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,67 (d, 2H), 8,50 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,15 (d, 1H), 3,34 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,98-2,75 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,60-1,23 (m, 3H)
228		BOC	4-((3-cloropiridin-2-il)(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,85 (bs, 1H), 8,42 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,23 (m, 5H), 1,32 (s, 9H), 1,27-1,11 (m, 3H), 0,94 (m, 1H)
229		H	bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N-(5-((3-cloropiridin-2-il)(piperidin-4-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,55 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,23 (dd, 1H), 7,21 (t, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (m, 1H)

Ejemplo 230

- 5 **Dihidrocloruro de N-(2-(dimetilaminoetil)-3-(2-(4-isobultiazol-2-ilamino)-5-(pirimidin-2-iltio)piridin-3-iloxi)benzamida**



- 10 Etapa A: Preparación de hidrocloreuro de 3-(2-aminopiridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Se puso 3-(2-aminopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzoato de etilo (preparado según el Ejemplo 39, Etapa B; 8,96 g, 30,6 mmol) y Pd(OH)₂/C (0,86 g, 6,2 mmol) en EtOH (200 mL) y se colocó en una atmósfera de hidrógeno a presión durante 18 horas. La mezcla de reacción se transfirió a una botella Parr y se incrementó la presión hasta 2,07 bar (30 psi) durante varias horas, y a continuación se incrementó la presión de hidrógeno hasta 3,45 bar (50 psi) durante otros 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un cartucho de celite y se concentró para dar lugar al compuesto del título (8,3 g, 92,04% de rendimiento).
- 15 Etapa B: Preparación de 3-(2-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 10, Etapa B.

Etapa C: Preparación de 3-(5-bromo-2-(3-(4-clorobenoil)tioureido)piridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 39, Etapa D.

Etapa D: Preparación de 3-(5-bromo-2-tioureidopiridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 39, Etapa E.

- 5 Etapa E: Preparación de 3-(5-bromo-2-(4-isobultiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 39, Etapa F.

Etapa F: Preparación de 3-(2-(4-isobultiazol-2-ilamino)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 13.

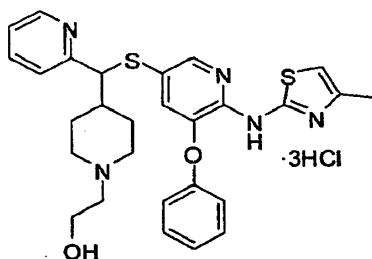
- 10 Etapa G: Preparación de 3-(2-(4-isobultiazol-2-ilamino)-5-(pirimidin-2-iltio)piridin-3-iloxi)benzoato de etilo: Preparado según el método del Ejemplo 127.

Etapa H: Preparación de ácido 3-(2-(4-isobultiazol-2-ilamino)-5-(pirimidin-2-iltio)piridine-3-iloxi)benzoico: Preparado según el método del Ejemplo 70, Etapa B.

Etapa I: Preparación de dihidrocloruro de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-isobultiazol-2-ilamino)-5-(pirimidin-2-iltio)piridin-3-iloxi)benzamida: Preparado según el método del Ejemplo 7.

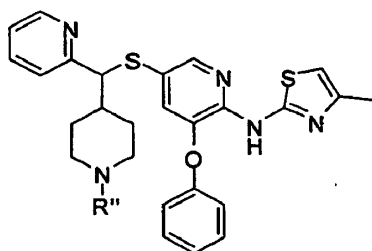
15 Ejemplo 231

Trihidrocloruro de 2-(4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanol

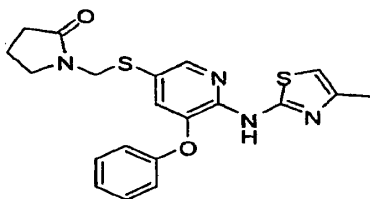


- 20 Preparado según el método del Ejemplo 175 a partir de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(piridin-2-il)metiltio)piridin-2-amina y 2-hidroxiacetaldehído. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,95 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,48-7,36 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 6,97 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,57 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,07 (m, 2H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,40-2,21 (m, 6H), 1,71 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,42 (d, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 175.

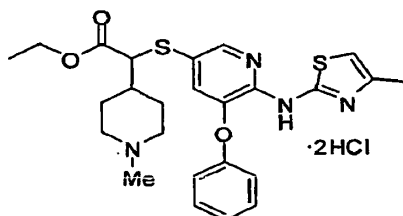


Ejemplo	R''	Nombre	Datos
232	Me	Trihidrocloruro de 4-metil-N-(5-((1-metilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,15 (bs, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,98-2,76 (m, 2H), 2,67 (d, 3H), 2,38 (d, 1H), 2,2 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,45 (m, 2H)
233	iPr	Trihidrocloruro de N-(5-((1-isopropil piperidin-4-il)(piridin-2-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,72 (bs, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,60-1,43 (m, 2H), 1,28 (m, 1H), 1,22 (dd, 6H)

Ejemplo 234**1-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)pirrolidin-2-ona**

5 Etapa A: Preparación de 1-(clorometil)pirrolidin-2-ona: Se puso pirrolidin-2-ona (2,00 g, 23,5 mmol) y paraformaldehído (1,06 g, 35,3 mmol) en clorotrimetilsilano (60 mL) y se calentó a reflujo durante 2 horas y después se concentró para producir el compuesto del título (2,97 g, 94,6% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 1-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)pirrolidin-2-ona: Preparado según el método del Ejemplo 16. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,83 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,08 (t, 2H), 1,84 (m, 2H).

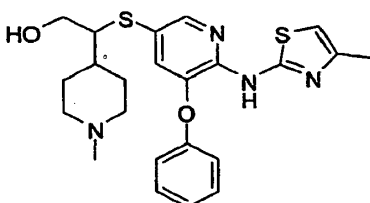
10 Ejemplo 235**Dihidrocloruro de etil 2-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acetato**

15 Etapa A: Preparación de 4-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: se puso ácido 2,2,2-tricloroacético (5,746 g, 35,17 mmol) en DMF (5 mL) y lentamente se añadió 2,2,2-tricloroacetato sódico (6,519 g, 35,17 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 23,44 mmol). La reacción se agitó durante 40 minutos y después se paró bruscamente mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico y se filtró. Los sólidos fueron lavados con agua y se secaron. El producto se trituró con agua y se filtró para dar lugar al compuesto del título (5,734 g, 73,53% de rendimiento).

20 Etapa B: Preparación de 4-(2-etoxi-1-(6-(4-metiltiazol-2-ilaminol-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-oxoetil)piperidine-1-carboxilato de terc-butilo: Se puso metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (2,20 g, 5,48 mmol), 4-(2,2,2-tricloro-1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,86 g, 5,59 mmol), y acetato de sodio (3,55 g, 10,9 mmol) en etanol (75 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se detuvo bruscamente mediante la adición de una disolución saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se concentró y se purificó mediante gel de sílice (EtOAc al 10-25% en hexano) para dar lugar al compuesto del título (2,63 g, 75,5% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de etil 2-(6-(4-metiltiazol-2-ilaminol-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)acetato: Preparado según el método del Ejemplo 225, Etapa D.

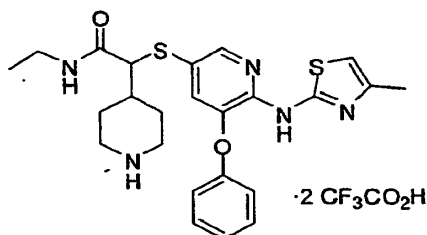
30 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de etil 2-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acetato: Preparado según el método del Ejemplo 230, RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,84 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,63 (s, 1H), 3,98 (q, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,69 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 236**2-(1-Metilpiperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)etanol**

5 Se puso etil 2-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acetato (preparado en el Ejemplo 235; 0,405 g, 0,812 mmol) en THF (8 mL) y se enfrió a 0 °C, se añadió LiAlH₄ (2,44 mL, 2,44 mmol) y se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió lentamente una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (0,315 g, 84,9% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 10,92 (bs, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,82 (t, 1H), 3,49 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,86-1,53 (m, 6H), 1,29 (m, 1H).

Ejemplo 237

10 **Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N-etil-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)acetamida**

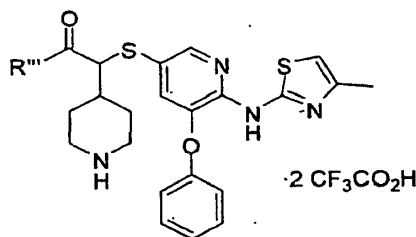


15 Etapa A: Preparación de ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acético: Preparado según el método del Ejemplo 70, Etapa B, usando 4-(2-etoxi-1-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,51 g, 2,59 mmol) y NaOH 4N (15 mL); (1,42 g, 98,6% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 4-(2-(etilamio)-1-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 71, usando carbonocloridato de etilo (0,0292 g, 0,269 mmol) y etanamina; (0,034 g, 21,6% de rendimiento).

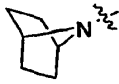
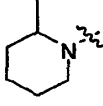
20 Etapa C: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N-etil-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)acetamida: Preparado según el método del Ejemplo 225, Etapa D, para proporcionar el compuesto del título (0,040 g, 96% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,53 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,02 (t, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (d, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,69 (d, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,88 (t, 3H).

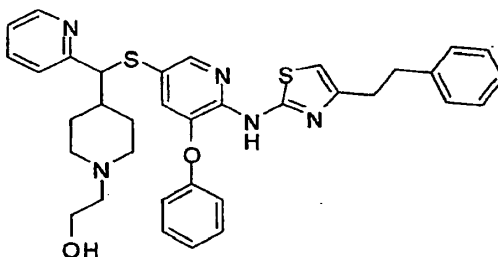
Los siguientes compuestos se prepararon según el método del Ejemplo 237, Etapas B y C.



25

Ejemplo	R'''	Nombre	Datos de RMN
238		Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,51 (m, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,65 (d, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,31 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,95-1,78 (m, 2H), 1,46-1,25 (m, 2H)
239		Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(indolin-1-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)etanona	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 9,45 (bs, 1H), 9,15 (bs, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,30-7,03 (m, 9H), 6,46 (s, 1H), 4,19 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,37 (d, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,63 (d, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,02 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,55 (m, 1H)

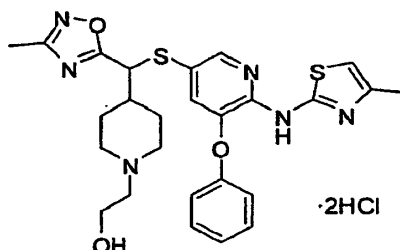
Ejemplo	R ^m	Nombre	Datos de RMN
240		Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)etanona	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 9,45 (bs, 1H), 9,09 (bs, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,28 (d, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 6H), 1,26 (m, 2H)
241		Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 1-(2-metilpiperidin-1-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)etanona *mezcla de diastereómeros	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,14 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 4,76 (bs, 0,5H), 4,35 (m, 0,5H), 4,12 (bs, 0,5H), 3,65-3,25 (m, 3H), 3,10 (m, 0,5H), 2,85 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,71-1,35 (m, 6H), 1,27-0,92 (m, 6H)

Ejemplo 242**2-(4-((6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanol**

- 5 Etapa A: Preparación de 4-((6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 16 a partir de 3-(6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato de metilo, 2-metilpropan-2-olato de potasio y 4-((metilsulfonilo)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

- 10 Etapa B: Preparación de N-(4-fenetiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(piridin-2-il)metil)piridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 225, Etapa C.

Etapa C: Preparación de 2-(4-((6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanol: Preparado según el método del Ejemplo 230. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 10,95 (bs, 1H), 9,61 (bs, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,30-7,14 (m, 8H), 6,92 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,10-2,80 (m, 8H), 2,29 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,46 (m, 1H).

15 Ejemplo 243**Dihidrocloruro de 2-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)piperidin-1-il)etanol**

- 20 Etapa A: Preparación de 4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se puso ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acético (0,250 g, 0,449 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,0638 g, 0,494 mmol) en DMF (10 mL) y se añadió hexafluorofosfato (V) de N-((dimetilamino)fluorometil)-N-

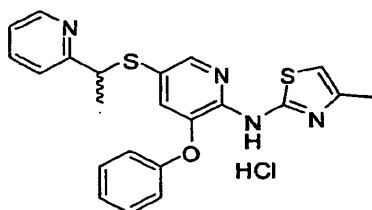
metilmetanaminio (0,119 g, 0,449 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió N-hidroxiacetamida (0,0366 g, 0,494 mmol) y se calentó a 110 °C durante 4 días. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título (0,122 g, 35,6% de rendimiento). El producto estaba contaminado con ~15% de ácido. En la Etapa B se usó el material sin purificar.

Etapa B: Preparación de 5-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(piperidin-4-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 225, Etapa D.

Etapa C: Preparación para proporcionar dihidrocloruro de 2-(4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)piperidin-1-il)etanol: Preparado según el método del Ejemplo 230. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 11,96 (bs, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,03 (m, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,13 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,60 (d, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

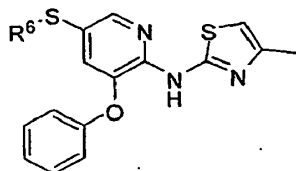
Ejemplo 244

Hidrocloruro de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina

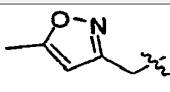
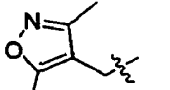
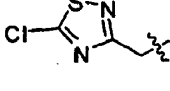
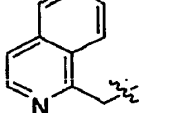
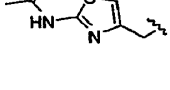


Se purificó el hidrocloreto de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina preparado en el Ejemplo 33 mediante cromatografía quiral para dar lugar a dos enantiómeros. Enantiómero 1, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,58 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,67 (q, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,62 (d, 1H). Enantiómero 2, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,58 (d, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,45 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,67 (q, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,62 (d, 1H).

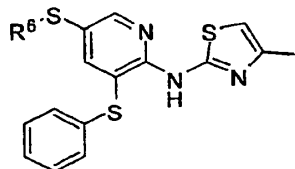
Siguiendo el método del Ejemplo 16 se prepararon los siguientes compuestos:

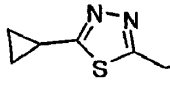
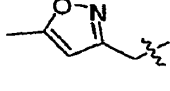
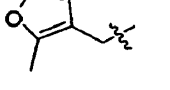


Ejemplo	R ⁶	Nombre	Datos de RMN
245		Dihidrocloruro de N-(5-(3-fenilpropiltio)-1-fenilpropiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 10,41 (bs, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,29-7,17 (m, 6H), 6,96 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 4,33 (t, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,71 (d, 6H), 2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (esi) m/z = 457,2 (M+H-2HCl)
246		Hidrocloruro de 5-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ^1H (d_4 -DMSO) δ 8,16 (d, 1H), 7,74 (t, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,94 (m, 2H); Espectro de masas (esi) m/z = 453,4 (M+H-HCl)
247		Hidrocloruro de 5-((1,2,4-oxadiazol-3-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 397,6 (M+H-HCl)

Ejemplo	R ⁶	Nombre	Datos de RMN
248		Hidrocloruro de 5-((5-metilisoxazol-3-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,15 (d, 1H), 7,74 (t, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 410,6 (M+H-HCl)
249		Hidrocloruro de 5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,08 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 424,6 (M+H-HCl)
250		Hidrocloruro de 5-((5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,50 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,27 (s, 3H); Espectro de masas (esi) m/z = 447,6 (M+H-HCl)
251		Dihidrocloruro de N-(5-(isoquinolin-1-ilmetiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina,	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,47 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,20 (m, 2H), 8,03 (m, 2H), 7,84 (t, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,19 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).
252		Hidrocloruro de N-(4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)tiazol-2-il)acetamida	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,72 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 16 y usando hidrocloreuro de metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iltio)propanoato (Ejemplo 90) se prepararon los siguientes compuestos:



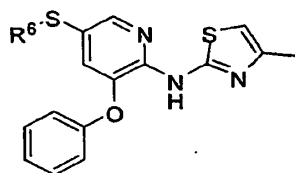
Ejemplo	R ⁶	Nombre	Datos de RMN
253		N-(5-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metiltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,29 (bs, 1H), 7,44-7,31 (m, 6H), 6,57 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,46 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,18 (m, 2H), 0,95 (m, 2H)
254		4-metil-N-(5-((5-metilisoxazol-3-il)metiltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 7,73-7,31 (m, 6H), 6,63 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H)
255		N-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metiltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,24 (s, 1H), 7,44-7,30 (m, 6H), 6,63 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,96 (s, 3H)

Ejemplo 256**Hidrocloreto de 2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipirridin-3-iltio)-1-(pirrolidin-1-il)etanona**

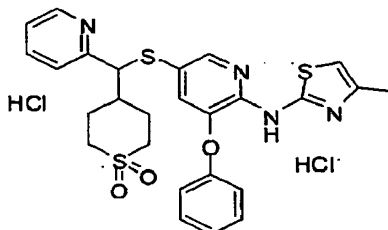
5 Etapa A: Preparación de 2-cloro-1-(pirrolidin-1-il)etanona: Una disolución de cloruro de 2-cloroacetilo (1,409 mL, 17,71 mmol) y THF (50 mL) se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente pirrolidina (1,259 g, 17,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se particionó entre CH₂Cl₂ y agua, y la capa orgánica se separó, se secó, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (1,73 g, 66,19% de rendimiento) en forma de aceite transparente.

10 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-1-(pirrolidin-1-il)etanona: Preparado según el método del Ejemplo 16. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,21 (d, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,73 (m, 2H).

Seguendo el método del Ejemplo 32, Etapa A, y del Ejemplo 16, se prepararon los siguientes compuestos:



Ejemplo	R ⁶	Nombre	Datos de RMN
257		Dihidrocloruro de N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acetamida	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,77 (bs, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,19 (d, 2H), 6,69 (s, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,17 (q, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,76 (d, 6H), 2,25 (s, 3H).
258		Dihidrocloruro de 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)etanona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,86 (bs, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)
259		Dihidrocloruro de 2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)acetamida	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,84 (bs, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (q, 2H), 3,13 (q, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,82 (m, 2H)

Ejemplo 260**Dihidrocloruro de {5-[(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-2-il-metilsulfanil]-3-fenoxi-piridin-2-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina**

- 5 Etapa A: Preparación de piridin-2-il(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol: Preparado según el método del Ejemplo 225, Etapa A, a partir de 2-bromopiridina y tetrahidro-2H-tiopiran-4-carbaldehído.

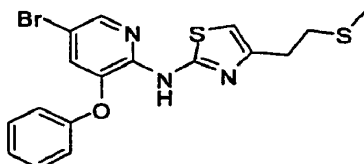
- 10 Etapa B: Preparación de (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-2-il-metanol: Se puso piridin-2-il(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metanol (1,560 g, 7,453 mmol) en ácido acético glacial (2 mL). Se añadió perborato sódico tetrahidratado (2,293 g, 14,91 mmol) y se agitó durante 18 horas. La reacción se particionó entre una disolución saturada de bisulfito sódico y CH₂Cl₂. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar lugar al compuesto del título (1,233 g, 68,56% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de éster de (1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-2-il-metilo de ácido metanosulfónico: Preparado según el método del Ejemplo 225, Etapa B.

- 15 Etapa D: Preparación de dihidrocloruro de {5-[(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-2-il-metilsulfanil]-3-fenoxi-piridin-2-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina: Preparado según el método del Ejemplo 16 usando metil 3-(6-(4-metil-tiazol-2-il-amino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,47 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,45 (d, 1H), 3,21-2,95 (m, 5H), 2,36 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

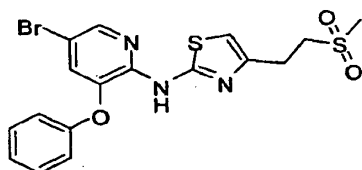
Ejemplo 261

- 20 **N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(metiltio)etil)tiazol-2-amina**



- 25 Etapa A: Preparación de 1-cloro-4-(metiltio)butan-2-ona: se preparó LDA a partir de diisopropilamina (12,44 g, 123,0 mmol) y butil litio (44,71 mL, 111,8 mmol) combinado en THF (100 mL) a -78 °C se añadió gota a gota a una disolución que contiene metil 3-(metiltio)propanoato (3,00 g, 22,36 mmol), y cloroyodometano (15,77 g, 89,42 mmol) en THF (100 mL) a -78 °C a lo largo de 30 minutos. La reacción se agitó durante otros 10 minutos y después se añadió una disolución de ácido acético (30 mL) en THF (200 mL) manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. La disolución se agitó durante 10 minutos y se particionó entre EtOAc y salmuera. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato, se concentró y se purificó mediante gel de sílice para dar lugar al compuesto del título (1,021 g, 29,92% de rendimiento).

- 30 Etapa B: Preparación de 5-bromo-N-(4-(2-(metiltio)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa E. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 10,96 (bs, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 2,83 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,06 (s, 3H).

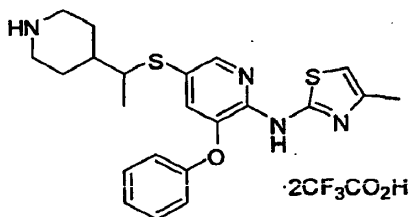
Ejemplo 262**N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(metilsulfonil)etil)tiazol-2-amina**

35

Se disolvió 5-bromo-N-(4-(2-(metiltio)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina (1,132 g, 2,680 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) y se enfrió a 0 °C. Se añadió MCPBA (1,98 g, 8,04 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se detuvo bruscamente mediante la adición de bisulfito sódico y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (EtOAc 15-40% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,503 g, 41,31% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 11,05 (bs, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,97 (s, 3H).

Ejemplo 263

bis(2,2,2-Trifluoroacetato) de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(1-(piperidin-4-il)etil)tiol)piridin-2-il)tiazol-2-amina



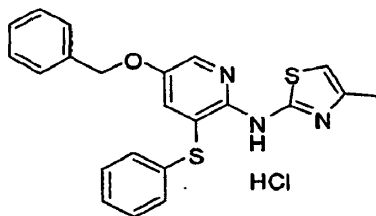
Etapa A: Preparación de 4-(1-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se puso 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 9,38 mmol) en THF (40 mL) y se enfrió a -78 °C. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (3,44 mL, 10,3 mmol) y se agitó durante 1 hora. Se añadió lentamente una disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo con CH₂Cl₂. Se concentró y se redisolvió en MeOH al 5% en CH₂Cl₂. Se añadió éter y se retiraron los sólidos por filtración. Se concentró el filtrado para dar lugar al compuesto del título (1,94 g, 90,2% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 4-(1-(metilsulfouloxi)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 225, Etapa B.

Etapa C: Preparación de bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(1-(piperidin-4-il)etil)tiol)piridin-2-il)tiazol-2-amina: Se cargó un vial purgado con nitrógeno con metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (0,150 g, 0,374 mmol) y THF (5 mL). Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (0,934 mL, 0,934 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 segundos. Se añadió 4-(1-(metilsulfonilo)etil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,144 g, 0,467 mmol) y se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se añadió TFA (2 mL) y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (con un 0,1% de TFA) para proporcionar el compuesto del título (0,0363 g, 14,8% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,57 (bs, 1H), 8,23 (bs, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 3,26 (d, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,47 (m, 2H), 1,15 (d, 3H).

Ejemplo 264

Hidrocloruro de N-(5-(benciloxi)-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Etapa A: Preparación de 5-(benciloxi)-2-cloropiridina: Se añadió 6-cloropiridin-3-ol (30,00 g, 231,6 mmol), 1-(bromometil)benceno (43,57 g, 254,7 mmol) y carbonato potásico (80,01 g, 579,0 mmol) a DMF (500 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se lavó con NaOH 1M, se secó, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (50,8 g, 99,86% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 5-(benciloxi)piridin-2-amina: A una disolución purgada con nitrógeno de Pd₂(dba)₃ (10,19 g, 11,12 mmol), 5-(benciloxi)-2-cloropiridina (48,87 g, 222,5 mmol), (2-difenil)diclohexil-fosfina (7,797 g, 22,25 mmol) y THF (700 mL) se le añadió hexametil disilazide de litio (267,0 mL, 267,0 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1M (250 mL) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió lentamente una disolución saturada de bicarbonato sódico. Se extrajo la mezcla

varias veces con CH_2Cl_2 , se secó, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (52,1 g, 98,94% de rendimiento).

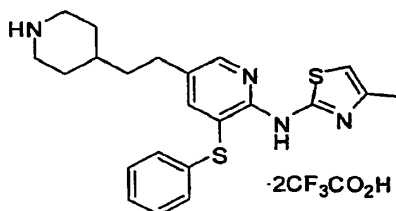
- 5 Etapa C: Preparación de 5-(benciloxi)-3-bromopiridin-2-amina: Se disolvió hidrocloreto de 5-(benciloxi)piridin-2-amina (52,3 g, 221 mmol) y acetato sódico (45,3 g, 552 mmol) en ácido acético (300 mL). Se añadió lentamente bromo (11,3 mL, 221 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Tras un procesado en agua, el material se purificó sobre gel de sílice para dar lugar al compuesto del título (10,5 g, 17,0% de rendimiento).

Etapas D-F: Preparación de 5-(benciloxi)-3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapas C-E.

- 10 Etapa F: Preparación de 5-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)piridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 8 para dar lugar al compuesto del título (2,80 g, 60,5% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,57 (bs, 1H), 7,49-7,30 (m, 11H), 6,68 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

Ejemplo 265

bis(2,2,2-Trifluoroacetato) de 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-(2-(piperidin-4-il)etil)piridin-2-il)tiazol-2-amina

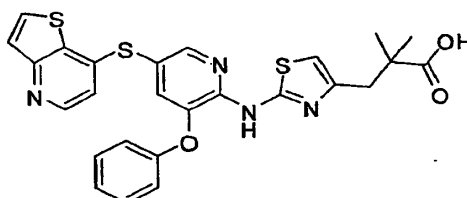


- 15 Preparado según el método del Ejemplo 193, Etapas A-C, usando 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)tiazole-2-amina y 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo como reactivos de partida. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,53 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22

(bs, 1H), 7,76 (bs, 1H), 7,36 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,25 (d, 2H), 2,82 (q, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,51 (m, 3H), 1,27 (m, 2H).

20 Ejemplo 266

Ácido 2,2-dimetil-3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico

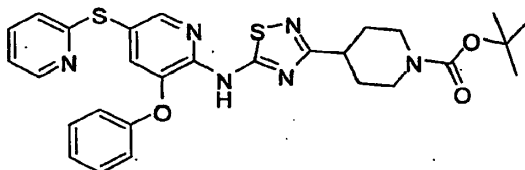


Etapa A: Preparación de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato: Preparado según el método del Ejemplo 7, Etapa E.

- 25 Etapa B: Preparación de metil 3-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoato: Preparado según el método del Ejemplo 13.

Etapa C: Preparación de metil 2,2-dimetil-3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato: Preparado según el método del Ejemplo 127.

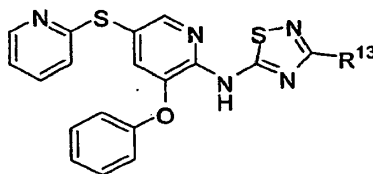
- 30 Etapa D: Preparación de ácido 2,2-dimetil-3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico: Preparado según el método del Ejemplo 45 para proporcionar el compuesto del título (0,024 g, 88% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,44 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 7,09 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 2,93 (s, 2H), 1,05 (s, 6H).

Ejemplo 267**4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

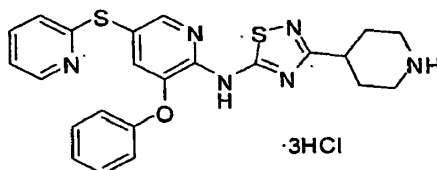
5 Etapa A: Preparación de 2-(2-(piridin-3-il)disulfanil)piridina: Preparada según el método del Ejemplo 162, Etapa A, a partir de 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina.

10 Etapa B: Preparación de 4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Una disolución de piridina (0,493 mL, 6,09 mmol), (Z)-terc-butil 4-(cloro(metilsulfoniloxiimino)metil)piperidin-1-carboxilato (0,165 g, 2,03 mmol) y CH₃CN (4 mL). La reacción se calentó a 40 °C durante 40 minutos. Se añadió 3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,400 g, 1,35 mmol) y se agitó a 50 °C durante un fin de semana. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 20-25% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,598 g, 78,5% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,39 (m, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 3,96 (d, 2H), 2,98 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

15 Siguiendo el método del Ejemplo 267 se prepararon los siguientes compuestos:



Ejemplo	R ¹³	Nombre	Datos de RMN
268	iBu	Dihidrocloruro de 3-isobutil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 8,38 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 2,63 (d, 2H), 0,92 (d, 6H)
269	iPr	3-isopropil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,30 (bs, 1H), 8,39 (m, 2H), 7,66 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 3,08 (m, 1H), 1,29 (d, 6H)
270		N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,30 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,06 (t, 1H), 3,90-3,75 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,27 (q, 2H).

Ejemplo 271**Trihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina**

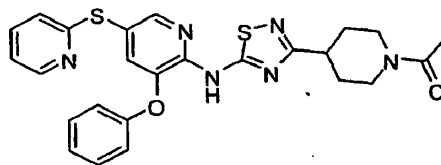
20

Se disolvió 4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,587 g, 1,04 mmol) en CH₂Cl₂/metanol 1:1 y se añadió HCl 4N en dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y se secó en una estufa de vacío para proporcionar el compuesto del título (0,473 g, 98,0% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,39 (s, 1H), 8,95 (bs, 1H), 8,80 (bs, 1H), 8,39

(d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,22-7,12 (m, 5H), 3,30 (d, 2H), 3,16-2,99 (m, 3H), 2,17 (d, 2H), 1,98 (m, 2H).

Ejemplo 272

1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona

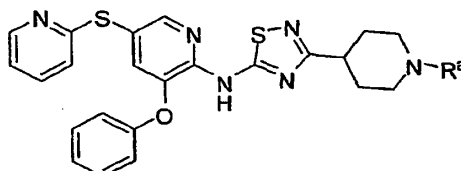


5


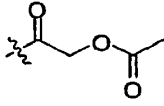
10

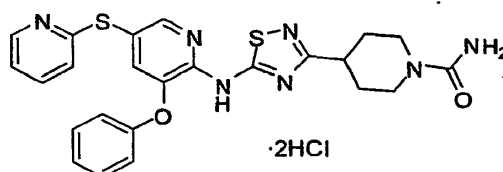
Se añadió 3-fenoxi-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,075 g, 0,16 mmol), TEA (0,090 mL, 0,65 mmol) y anhídrido acético (0,017 g, 0,16 mmol) a THF y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (MeOH al 5% en CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (0,044 g, 54% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,38 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,32 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,01 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,59 (m, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 272.

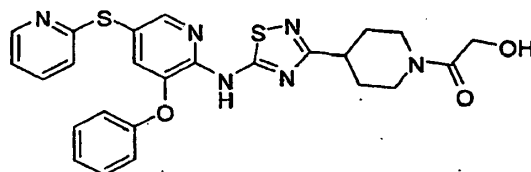


Ejemplo	R ^a	Nombre	Datos de RMN
273		Dihidrocloruro de 2-metoxi-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piperidin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,30 (d, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,01 (d, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,63 (m, 1H).
274		Dihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,32 (m, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,96 (t, 1H), 2,81 (d, 6H), 2,08 (d, 2H), 1,85-1,60 (m, 2H).
275		Dihidrocloruro de N,N-dimetil-4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxamida	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 3,58 (d, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,73 (s, 6H), 1,96 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).
276		Dihidrocloruro de N,N-dimetil-4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,36 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 3,60 (d, 2H), 2,99 (m, 3H), 2,75 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).
277		Dihidrocloruro de 2-metil-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,37 (d, 1H), 3,98 (d, 1H), 3,20 (t, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,75 (t, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,00 (d, 6H).

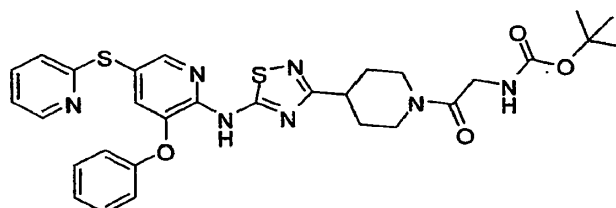
Ejemplo	R ^a	Nombre	Datos de RMN
278		Dihidrocloruro de 3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,36 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 3,59 (d, 2H), 2,95-2,86 (m, 6H), 2,14 (d, 2H), 1,81 (m, 2H).
279		Dihidrocloruro de 2-oxo-2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etil acetato	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,36 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,79 (m, 2H), 4,26 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,83 (t, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,61 (m, 1H).

Ejemplo 280**Dihidrocloruro de 4-(5-(3-fenoxi-5-piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxamida**

- 5 A una disolución de 3-fenoxi-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(piperidin-2-iltio)piperidin-2-amina (0,055 g, 0,119 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió piridina (0,0940 g, 1,19 mmol), ácido acético (0,0714 g, 1,19 mmol), TEA (0,033 mL, 0,238 mmol) y cianato potásico (0,0193 g, 0,238 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas. Se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (MeOH al 1-4% en CH₂Cl₂) para dar lugar al compuesto del título (0,0333 g, 48,4% de rendimiento) tras
- 10 formación de la sal de HCl. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 3,94 (d, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,83 (t, 2H), 1,19 (m, 2H), 1,64 (m, 2H).

Ejemplo 281**2-Hidroxi-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona**

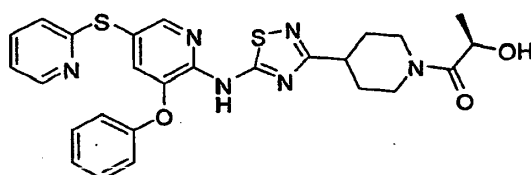
- 15 2-Oxo-2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piperidin-2-iltio)piperidin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etil acetato (0,089 g, 0,158 mmol) y carbonato potásico (0,109 g, 0,791 mmol) fueron llevados a reflujo en etanol (25 mL) durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (MeOH al 1-2% en EtOAc) para dar lugar al compuesto del título (0,030 g, 36,4% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,49 (t, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,10 (m, 2H), 2,86 (t, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 2H).
- 20

Ejemplo 282**terc-Butil 2-oxo-2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etilcarbamato**

3-Fenoxi-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,100 g, 0,2162 mmol), ácido 2-(terc-butoxicarbonil)acético (0,04544 g, 0,2594 mmol), hidrocloreto de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,06216 g, 0,3243 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,002641 g, 0,02162 mmol) fueron disueltos en CH₂Cl₂ (5 mL). Se añadió trietilamina (0,04375 g, 0,4323 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la disolución se extrajo con CH₂Cl₂, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (MeOH al 1-2% en CH₂Cl₂) para dar lugar al compuesto del título (0,1116 g, 83,30% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 6,73 (t, 1H), 4,29 (t, 1H), 3,81 (m, 3H), 3,20-3,02 (m, 2H), 2,81 (t, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,76-1,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

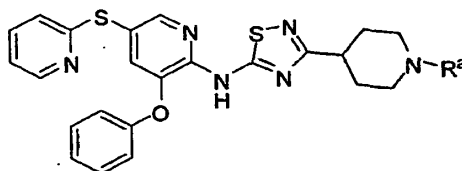
10 Ejemplo 283

(R)-2-hidroxi-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona



3-Fenoxi-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (Ejemplo 39, Etapa C, 0,075 g, 0,16 mmol), ácido (S)-2-hidroxipropanoico (0,018 g, 0,19 mmol), hidrocloreto de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,047 g, 0,24 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,002 g, 0,016 mmol) se disolvieron en CH₂Cl₂ (5 mL). Se añadió trietilamina (0,033 g, 0,32 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y se extrajo con CH₂Cl₂, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (MeOH al 1-2% en CH₂Cl₂) para producir (R)-2-hidroxi-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona (0,023 g, 27% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,82 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,25-3,04 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,02 (d, 2H), 1,81-1,55 (m, 2H), 1,18 (d, 3H).

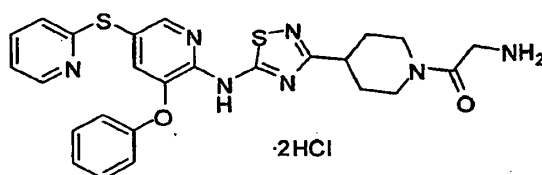
El siguiente compuesto se preparó según el método del Ejemplo 282:



Ejemplo	R ^a	Nombre	Datos de RMN
283		2-Metil-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,82 (t, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,25-3,04 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,02 (d, 2H), 1,81-1,55 (m, 2H), 1,18 (d, 3H).

25 Ejemplo 285

Dihidrocloreto de 2-amino-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona

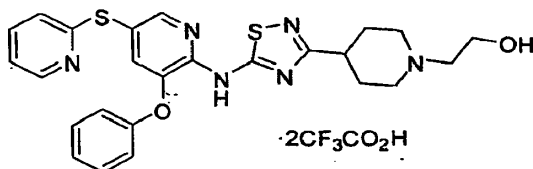


Se disolvió terc-butil 2-oxo-2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etilcarbamato (0,098 g, 0,16 mmol) en CH₂Cl₂:MeOH (1:1, 20 mL) y se añadieron 5 mL de HCl 4M en dioxano y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró y se secó en una estufa de alto vacío para producir dihidrocloreto de 2-amino-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona (0,081 g, 78% de

rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,67 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 4,32 (d, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,26-3,02 (m, 2H), 2,94 (t, 1H), 2,06 (d, 2H), 1,76-1,53 (m, 2H).

Ejemplo 286

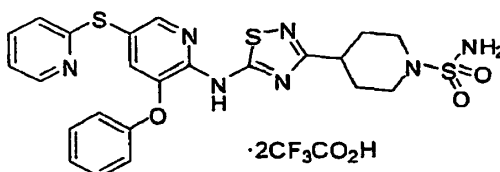
5 Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanol



Preparado según el método del Ejemplo 230 a partir de 3-fenoxi-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,37 (s, 1H), 9,26 (bs, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,22-7,12 (m, 5H), 3,96 (s, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,61 (d, 2H), 3,20-3,06 (m, 5H), 2,26 (d, 2H), 2,00 (m, 2H).

Ejemplo 287

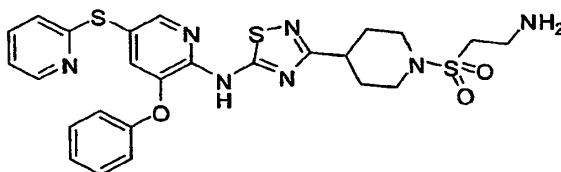
15 Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de 4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida



Se disolvió N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (Ejemplo 34, etapa C, 7,2 g, 14,01 mmol) y sulfamida (1,414 g, 14,71 mmol) en dioxano (15 mL) y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se enfrió, se añadió agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante gel de sílice (EtOAc 1:1 en DCM). El material purificado se disolvió en DCM y se añadió HCl 2M en éter. La disolución se concentró y se secó en una estufa de vacío para dar lugar a hidrocloreto de 4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida (3,145 g, 38,8% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,35 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 6,73 (bs, 2H), 3,47 (d, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,71 (t, 2H), 2,11 (d, 2H), 1,85 (m, 2H).

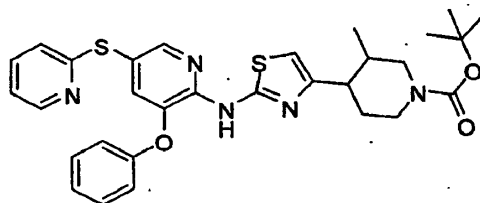
Ejemplo 288

25 3-(1-(2-Aminoetil)etil)sulfonil)piperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina



Etapa A: Preparación de 2-(2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-ilsulfonil)etil)isoindolin-1,3-diona: Preparada según el método del Ejemplo 272 a partir de 3-fenoxi-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina.

Etapa B: Preparación de N-(3-(1-(2-aminoetil)etil)sulfonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina: Se disolvió 2-(2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-ilsulfonil)etil)isoindolin-1,3-diona (0,110 g, 0,157 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,0236 g, 0,472 mmol) en EtOH (25 mL) y se calentó a reflujo durante 8 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los sólidos fueron filtrados y triturados con EtOH para producir el compuesto del título (0,013 g, 14,5% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,38 (d, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,20-7,10 (m, 5H), 3,61 (d, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,01-2,89 (m, 5H), 2,09 (d, 2H), 1,79 (m, 2H).

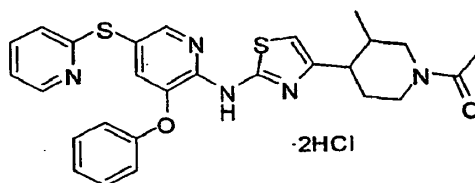
Ejemplo 289**3-metil-4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

5 Etapa A: Preparación de 4-(metoxi(metil)carbamoil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (3,00 g, 12,3 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (2,19 g, 13,6 mmol) en porciones. Una vez que había cesado el burbujeo (~60 minutos), se añadió hidrocloreto de N-metoximetanamina (1,32 g, 13,6 mmol) de una sola vez. Se dejó agitar la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, después se lavó con agua, HCl 1N, y una disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar lugar al producto deseado (2,29 g, 64,8% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

15 Etapa B: Preparación de 4-acetil-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: se añadió cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (4,50 mL, 13,5 mmol) gota a gota a una disolución de 4-(metoxi(metil)carbamoil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,10 g, 10,8 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C. La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se particionó entre éter y HCl 2N, se lavó la capa orgánica dos veces con agua, salmuera, se secó y se concentró para producir el compuesto del título (2,32 g, 84,3% de rendimiento) como un aceite transparente.

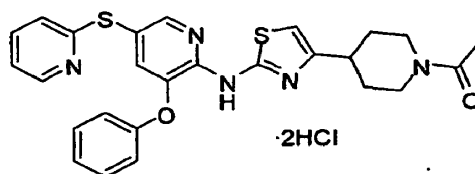
20 Etapa C: Preparación de 4-(2-bromoacetil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución enfriada (-78 °C) de LDA (5,69 mL, 11,4 mmol) en THF (100 mL) se añadió gota a gota a lo largo de 40 minutos una disolución de 4-acetil-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,29 g, 9,48 mmol) en THF (40 mL). Después de 25 minutos más, se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (2,41 mL, 18,9 mmol) a lo largo de 20 minutos. Tras agitar durante 1 hora la reacción se vertió en 600 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con éter (2 x 400 mL). Las capas de éter combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas, filtradas y concentradas para producir el TMS-enol éter sin purificar, que a continuación se redisolvió en 500 mL de THF y se enfrió a 0 °C y se trató con bicarbonato sódico (1,20 g, 14,2 mmol), seguido de NBS (1,69 g, 9,48 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 90 minutos, momento en el cual se vertió en 400 mL de una disolución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con Et₂O, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaHCO₃, con salmuera, se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título (3,35 g, 110% de rendimiento) en forma de un aceite naranja.

30 Etapa D: Preparación de 3-metil-4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 7, Etapa E; (0,302 g, 68,6% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 11,06 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,65 (dt, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,20-7,11 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,01-2,72 (m, 3H), 2,26 (m, 1H), 1,84-1,65 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,59 (d, 3H).

Ejemplo 290**35 Dihidrocloreto de 1-(3-metil-4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona**

Etapa A: Preparación de N-(4-(3-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 271 a partir de 3-metil-4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

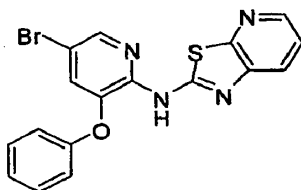
40 Etapa B: Preparación de dihidrocloreto de 1-(3-metil-4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: Preparado según el método del Ejemplo 272 para proporcionar el compuesto del título (0,0553 g, 51,4% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de diastereómeros. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,37 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,50 (d, 0,5H), 4,27 (d, 0,5H), 3,94 (d, 0,5H), 3,74 (d, 0,5H), 3,33 (d, 0,5H), 3,15 (t, 0,5), 3,04 (m, 1H), 2,87 (d, 0,5), 2,67 (m, 0,5H), 2,32 (m, 1H), 2,05 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 1,89-1,69 (m, 2H), 0,64 (d, 1,5H), 0,56 (d, 1,5H).

Ejemplo 291**Dihidrocloruro de 1-(4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona**

5 Etapa A: Preparación de 1-benzoil-3-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiourea: Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa C, a partir de 3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina.

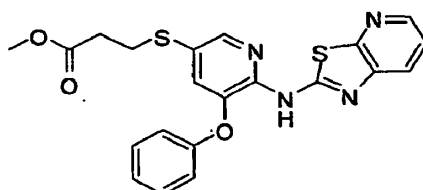
Etapa B: Preparación de 1-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiourea: Preparada según el método del Ejemplo 39, Etapa D.

10 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 1-(4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: Preparado según el método del Ejemplo 7, Etapa E, con un rendimiento del 6,2% tras formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,38 (m, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,45-7,37 (m, 3H), 7,21-7,08 (m, 5H), 6,78 (s, 1H), 4,32 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,64 (t, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,63-1,39 (m, 2H).

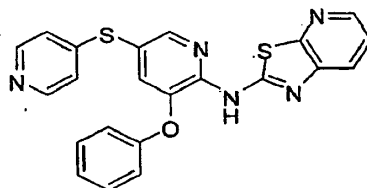
Ejemplo 292**N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina**

15 Se calentó una mezcla de 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (0,257 g, 1,51 mmol) y 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina (0,400 g, 1,51 mmol) en DMF (4 mL) a 80 °C durante 3 horas. Se calentó a 120 °C durante una noche. Se enfrió, se particionó entre NaOH 2N y acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica dos veces con agua, salmuera, se secó y se concentró. Se sometió el residuo a Biotage, eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:1 para producir el compuesto del título (0,465 g, 77,2% de rendimiento) en forma de polvo blanco. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,15 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,92 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 11,63 (bs, 1H).

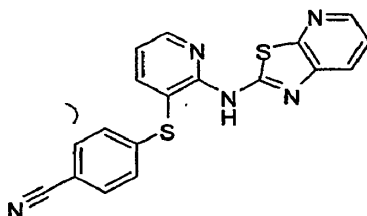
20

Ejemplo 293**Metil 3-(5-fenoxi-6-(tiazol[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato**

25 Preparado según el método del Ejemplo 13 a partir de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina, metil 3-mercaptopropanoato y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina con un rendimiento del 75%. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,59 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,56 (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,38-7,46 (m, 4H), 7,91 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 11,53 (bs, 1H).

Ejemplo 294**N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiазolo[5,4-b]piridin-2-amina**

5 Preparada según el método del Ejemplo 292 a partir de 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (0,116 g, 0,677 mmol) y 3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,10 (d, 2H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,40-7,47 (m, 4H), 7,97 (bs, 1H), 8,36-8,41 (m, 4H), 11,88 (bs, 1H).

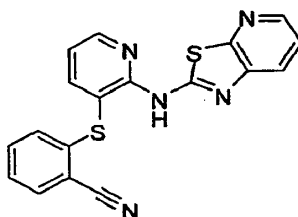
Ejemplo 295**Preparación de 4-(2-(tiазolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo**

10 Etapa A: Preparación de N-(3-bromopiridin-2-il)tiазolo[5,4-b]piridin-2-amina: Se calentó una mezcla de 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (0,986 g, 5,78 mmol) y 3-bromopiridin-2-amina (1,00 g, 5,78 mmol) en DMF (4 mL) a 80°C durante 3 horas. Se calentó a 120 °C durante una noche. Se enfrió, se particionó entre acetato de etilo y agua, se lavó con NaOH 2N, con salmuera, se secó y se concentró. Se cristalizó en diclorometano:hexanos (1:10, 110 mL) y se filtró. El material filtrado se purificó adicionalmente disolviendo en diclorometano (10 mL), y sometiendo a MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:2. Se concentró el componente de Rf superior para dar lugar al compuesto del título (0,654 g, 36,8% de rendimiento) en forma de polvo blanco.

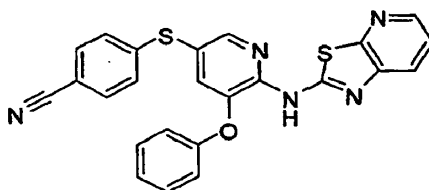
15 Etapa B: Preparación de metil 3-(2-(tiазolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato: Una mezcla de N-(3-bromopiridin-2-il)tiазolo[5,4-b]piridin-2-amina (0,55 g, 1,79 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,052 g, 0,090 mmol), Pd₂dba₃ (0,041 g, 0,045 mmol), metil 3-mercaptopropanoato (0,21 mL, 1,88 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,62 mL, 3,60 mmol) y dioxano (40 mL) se calentó a 95 °C en atmósfera de nitrógeno. Se enfrió a temperatura ambiente y se filtraron los sólidos. Se concentró y se purificó mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1 para producir el compuesto del título (0,541 g, 87% de rendimiento) en forma de aceite amarillo oscuro.

25 Etapa C: Preparación de 4-(2-(tiазolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo: Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (0,097 g, 0,87 mmol) a una disolución de metil 3-(2-(tiазolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato (100 mg, 0,289 mmol) en DMSO (1 mL). Se agitó 15 minutos, se añadió 4-fluorobenzonitrilo (0,105 g, 0,866 mmol) y se agitó durante una noche. Se particionó entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con agua, con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó mediante MPLC eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:2 para dar lugar al compuesto del título (0,034 g, 33% de rendimiento) en forma de polvo blanco: RMN de ^1H (CDCl₃) δ 7,10-7,15 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,10 (bs, 1H).

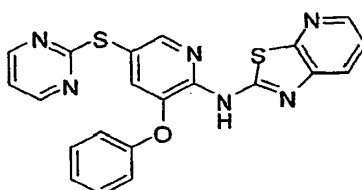
30

Ejemplo 296**2-(2-(tiазolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-2-iltio)benzonitrilo**

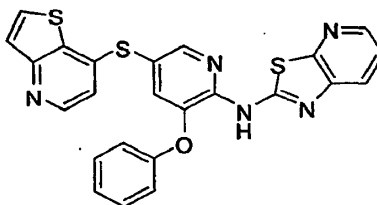
35 Preparado según el método del Ejemplo 295, etapa C. RMN de ^1H (CDCl₃) δ 6,91 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,13 (bs, 1H).

Ejemplo 297**4-(5-fenoxi-6-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo**

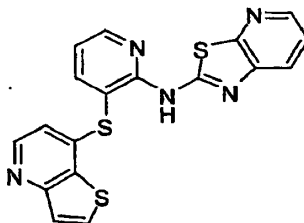
5 Preparado según el método del Ejemplo 295, etapa C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,07-7,16 (m, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,00 (bs, 1H).

Ejemplo 298**N-(3-fenoxi-5-(pirimidin-2-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina**

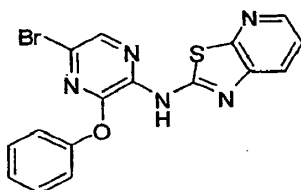
10 Preparada según el método del Ejemplo 295, etapa C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,00 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,31-7,43 (m, 4H), 7,91 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,47 (d, 2H), 9,02 (bs, 1H).

Ejemplo 299**N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)pirridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina**

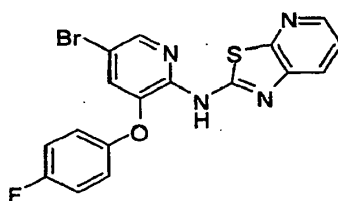
15 Preparada según el método del Ejemplo 295, etapa C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,79 (d, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,33-7,42 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,07 (bs, 1H).

Ejemplo 300**N-(3-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina**

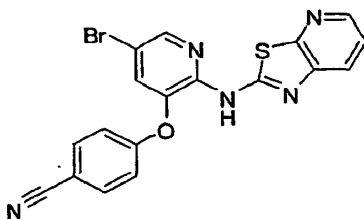
20 Preparada según el método del Ejemplo 295, etapa C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,64 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,16 (bs, 1H).

Ejemplo 301**Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipirazin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina**

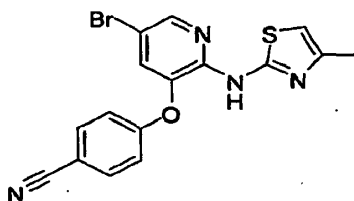
- 5 Etapa A: Preparación de 5-bromo-3-fenoxipirazin-2-amina: Se añadió hidruro sódico (0,348 g, 8,70 mmol) a una disolución de fenol (0,819 g, 8,70 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 3,5-dibromopirazin-2-amina (2,00 g, 7,91 mmol) en THF (10 mL). Se retiró el baño de hielo y se llevó a reflujo durante una noche. Se particionó entre acetato de etilo y agua, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 5:1 para dar lugar al compuesto del título (1,36 g, 64,6% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo claro.
- 10 Etapa B: Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipirazin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina: 5-Bromo-3-fenoxipirazin-2-amina (0,100 g, 0,376 mmol) y 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (0,0641 g, 0,376 mmol) dieron lugar al compuesto del título (0,078 g, 51,9% de rendimiento) en forma de cristales de color amarillo claro. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 7,28-7,33 (m, 3H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 12,30 (bs, 1H).

Ejemplo 302**15 N-(5-Bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina**

Preparada según el método del Ejemplo 301, etapa B. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,08-7,18 (m, 5H), 7,34 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,83 (bs, 1H).

Ejemplo 303**20 Preparación de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo**

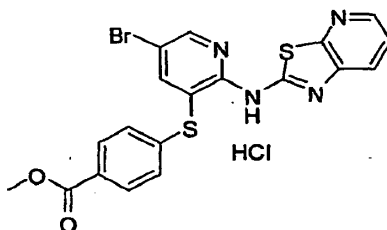
- 25 Etapa A: Preparación de 4-(2-aminopiridin-3-iloxi)benzonitrilo: Se calentó una mezcla de carbonato potásico (31,38 g, 227,0 mmol), 2-aminopiridin-3-ol (10,00 g, 90,82 mmol), 4-fluorobenzonitrilo (11,00 g, 90,82 mmol) y DMF (80 mL) a 90 °C durante 3 horas. Se enfrió, se particionó entre acetato de etilo y agua, se lavó la capa orgánica dos veces con agua, una vez con NaOH 2N, con salmuera, se secó y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano (20 mL), se añadieron hexanos (150 mL), se concentró a 130 mL, se filtró y se secó para dar lugar al compuesto del título (13,95 g, 72,72% de rendimiento) en forma de polvo de color tostado.
- 30 Etapa B: Preparación de 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)benzonitrilo: Se colocó 4-(2-aminopiridin-3-iloxi)benzonitrilo (13,95 g, 66,05 mmol) en ácido acético (50 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente bromo (4,229 mL, 82,56 mmol) y se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se vertió sobre una disolución saturada de bisulfito sódico y hielo. Se extrajo con diclorometano tres veces, se lavó con NaOH 2N, con agua, con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó mediante MPLC eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:2 para dar lugar al compuesto del título (12,7 g, 66,28% de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro.
- 35 Etapa C: Preparación de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo: Preparado según el método del Ejemplo 301, Etapa B. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 7,21 (d, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,85-7,88 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,91 (bs, 1H).

Ejemplo 304**Preparación de 4-(5-bromo-2-(4-metilthiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo**

5 Etapa A: Preparación de 1-benzoil-3-(5-bromo-3-(4-cianofenoxy)piridin-2-il)tiourea: Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa C, a partir de benzoil isotiocianato y 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-iloxi)benzonitrilo.

10 Etapa B: Preparación de 1-(5-bromo-3-(4-cianofenoxy)piridin-2-il)tiourea: Se añadió hidróxido sódico 3M en agua (4,41 mL, 13,2 mmol) a una mezcla de 1-benzoil-3-(5-bromo-3-(4-cianofenoxy)piridin-2-il)tiourea (3,00 g, 6,62 mmol) y MeOH (50 mL) y se calentó a 50°C durante 2 horas. Se enfrió, se particionó entre acetato de etilo y agua, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró. Se añadió acetato de etilo (6 mL), se calentó para intentar obtener una disolución. Se añadieron hexanos (8 mL) lentamente, se enfrió y se trituró durante 15 minutos. Se filtró para obtener el compuesto del título (1,70 g, 73,6% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Etapa C: Preparación de 4-(5-bromo-2-(4-metilthiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo: Preparado según el método del Ejemplo 7, Etapa E. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,20 (s, 3H), 6,57 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,34 (s, 1H), 11,20 (bs, 1H).

15 Ejemplo 305**Preparación de hidrocloreto de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo**

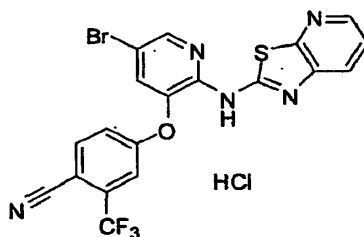
20 Etapa A: Preparación de 4-(2-nitro-piridin-3-iltio)benzoato de metilo: Se agitó una mezcla de 4-mercaptobenzoato de metilo (4,46 g, 26,5 mmol), 3-cloro-2-nitropiridina (4,00 g, 25,2 mmol) y carbonato de cesio (9,04 g, 27,8 mmol) en DMSO (60 mL) a temperatura ambiente durante 90 minutos. La disolución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El sólido sin purificar se suspendió en MeOH (80 mL) y se trituró durante 0,5 horas. El sólido se filtró y se secó para producir el compuesto del título (6,16 g, 84,1% de rendimiento).

25 Etapa B: Preparación de 4-(2-aminopiridin-3-iltio)benzoato de metilo: Se añadió polvo de zinc (13,88 g, 212,2 mmol) lentamente a una disolución de 4-(2-nitropiridin-3-iltio)benzoato de metilo (6,16 g, 21,22 mmol) en ácido acético (75 mL) a temperatura ambiente en un baño de agua. Se agitó durante una hora, se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite. Se lavó el cartucho de celite varias veces con diclorometano. Se concentró el filtrado y se particionó el residuo entre NaOH 2N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, con salmuera, se secó y se concentró para producir el compuesto del título (5,5 g, 99,57% de rendimiento).

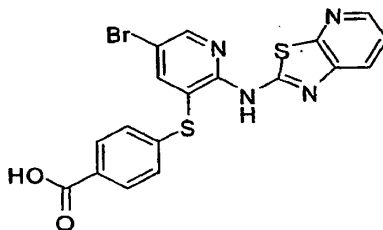
30 Etapa C: Preparación de 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-iltio)benzoato de metilo: Se puso 4-(2-aminopiridin-3-iltio)benzoato de metilo (5,50 g, 21,1 mmol) en ácido acético (25 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente bromo (1,35 mL, 26,4 mmol) y se agitó durante una hora. Se vertió la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de bisulfito sódico y hielo. Se extrajo con diclorometano tres veces, se lavó con NaOH 2N, con agua, con salmuera, se secó y se concentró. Se sometió a MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:2 para dar lugar al compuesto del título (4,87 g, 68,0% de rendimiento).

35 Etapa D: Preparación de hidrocloreto de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo: Se añadió 4-(2-amino-5-bromopiridin-3-iltio)benzoato de metilo (1,00 g, 2,95 mmol) a una mezcla de 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (0,503 g, 2,95 mmol) en DMF (4 mL). Se agitó a 80 °C durante una hora, después a 110 °C durante 2 horas. Se enfrió, se diluyó con diclorometano (8 mL), se filtró, se lavó con diclorometano y se secó para dar lugar al compuesto del título (0,625 g, 41,6% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 3,84 (s, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (bs, 1H), 7,96 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,56 (s, 1H).

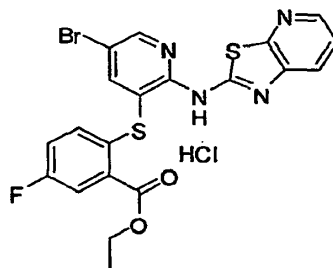
40

Ejemplo 306**Preparación de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo**

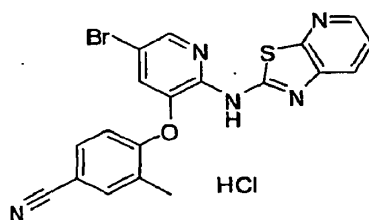
5 Preparado según el método del Ejemplo 303 usando 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,39-7,45 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,52 (s, 1H).

Ejemplo 307**Ácido 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico**

10 Se calentó una mezcla de hidrocloreuro de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo (0,570 g, 1,12 mmol), disolución acuosa 1N de hidróxido sódico (2,80 mL, 2,80 mmol) y metanol (6 mL) a 65°C durante una hora. Se enfrió y se particionó entre NH_4Cl saturado (30 mL), HCl 1N (3 mL), agua (10 mL) y cloroformo. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para dar lugar al compuesto del título (0,360 g, 70,1% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,35 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 8,44 (s, 1H).

15 Ejemplo 308**Hidrocloreuro de 2-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)-5-fluorobenzoato de etilo**

20 Preparado según el método del Ejemplo 305 a partir de 5-fluoro-2-mercaptobenzoato de etilo y 3-cloro-2-nitropiridina. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,48 (s, 3H), 4,50 (q, 2H), 6,66 (dd, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,61 (s, 1H), 9,19 (bs, 1H).

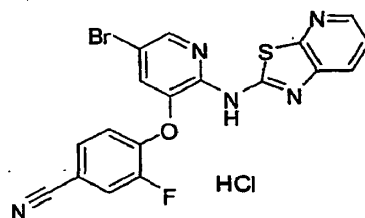
Ejemplo 309**Hidrocloreuro de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-3-metilbenzonitrilo**

Preparado según el método del Ejemplo 303 usando 4-fluoro-3-metilbenzonitrilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 2,47 (s, 3H), 7,02 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (s, 1H).

Ejemplo 310

Hidrocloreto de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-3-fluorobenzonitrilo

5

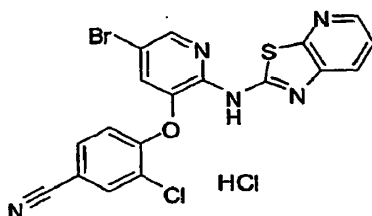


Preparado según el método del Ejemplo 303 usando 4-cloro-3-fluorobenzonitrilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,20 (t, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

Ejemplo 311

10

Preparación de hidrocloreto de 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-3-clorobenzonitrilo

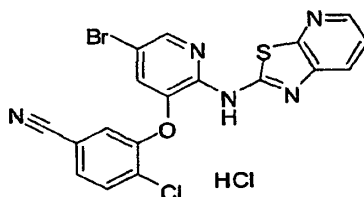


Preparado según el método del Ejemplo 303 usando 3-cloro-4-fluorobenzonitrilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,14 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,83 (bs, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 11,97 (bs, 1H).

Ejemplo 312

15

Preparación de hidrocloreto de 3-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-4-clorobenzonitrilo

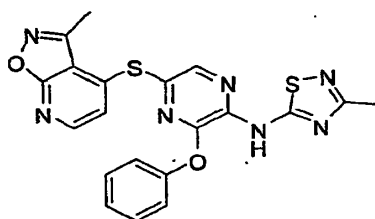


20

Se aisló 3-(2-aminopiridin-3-iloxi)-4-clorobenzonitrilo como subproducto de la Etapa A del ejemplo 311 y se hizo reaccionar como en el Ejemplo 303 para dar lugar al compuesto del título. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 7,44 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 313

3-Metil-N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina



25

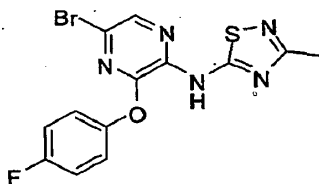
Etapa A: Preparación de metil 3-(5-amino-6-fenoxipirazin-2-iltio)propanoato: Preparado según el método del Ejemplo a partir de 5-bromo-3-fenoxipirazin-2-amina y metil 3-mercaptopropanoato.

Etapa B: Preparación de 5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipirazin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 127 usando metil 3-(5-amino-6-fenoxipirazin-2-iltio)propanoato.

5 Etapa C: Preparación de 3-metil-N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina: Preparada según el método del Ejemplo 183, Etapa D, para producir el compuesto del título (3,9 mg, 12,7% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 6,88 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,06, (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 8,29 (m, 2H). Espectro de masas m/e 450,2/451,2/453,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ejemplo 314

N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina

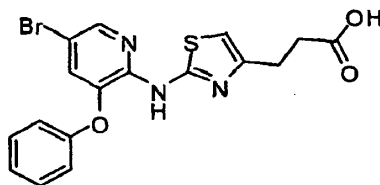


10 Etapa A: Preparación de 5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 301, Etapa A, a partir de 3,5-dibromo-2-aminopirazina.

Etapa B: Preparación de N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina: Preparada según el método del Ejemplo 183, Etapa D. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,57 (s, 3H), 7,12-7,23 (m, 4H), 8,15 (s, 1H), 9,14 (br s, 1H). Espectro de masas (ESI^+) m/z 382, 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

15 Ejemplo 315

Preparación de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico



20 Etapa A: Preparación de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato: Se sometió a reflujo una mezcla de metil 5-bromo-4-oxopentanoato (2,51 g, 12,0 mmol), 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea (3,00 g, 9,25 mmol), trietilamina (2,19 mL, 15,7 mmol) y etanol (60 mL) durante 3 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó hasta alcanzar aproximadamente un tercio del volumen original y se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. La fracción orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos para dar lugar al compuesto del título (3,22 g, 80,1% de rendimiento).

25 Etapa B: Preparación de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico: A una mezcla de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato (0,100 g, 0,230 mmol) en 10 mL de THF y 5 mL de agua se añadió hidróxido sódico (0,0368 g, 0,921 mmol) y se agitó el medio de reacción durante una noche. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se añadió agua y se lavó con Et_2O y EtOAc. La fracción acuosa se acidificó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo con CH_2Cl_2 -THF 3:1. La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para obtener un residuo. Los sólidos sin purificar fueron recristalizados en EtOAc/Hexanos para dar lugar al compuesto del título (0,050 g, 51,7% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,58 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

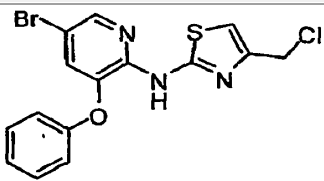
35 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea y las correspondientes 1-clorocetona ó 1-bromocetona, siguiendo los métodos del Ejemplo 315.

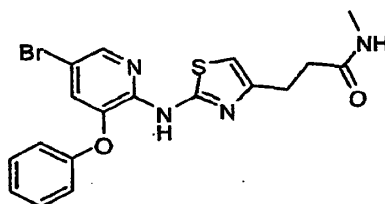
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
316		Ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,13 (s, 6H), 2,80 (s, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H).
317		Ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-3-metilbutanoico	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,35 (s, 6H), 2,57 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H).
318		Ácido 2-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metilpropanoico	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,46 (s, 6H), 6,81 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,03 (br s, 2H), 12,17 (br s, 1H).
319		Ácido 2-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acético	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 3,57 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 3H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Se prepararon los siguientes compuestos a partir de 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea y la correspondiente 1-clorocetona ó 1-bromocetona, siguiendo métodos similares a los del Ejemplo 315, Etapa A.

5

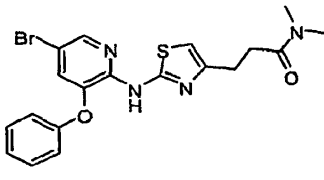
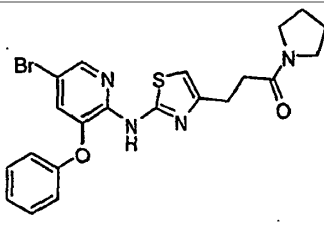
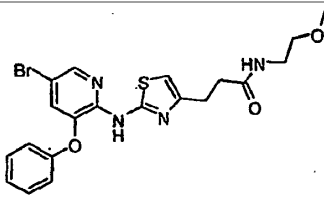
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
320		3-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanenitrilo	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,82-2,89 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).
321		4-bencil-N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 3,92 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

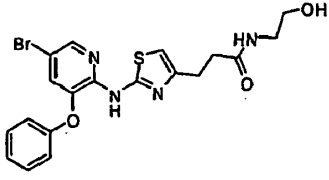
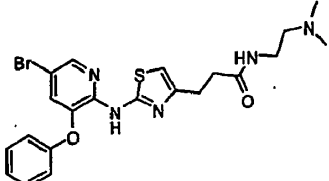
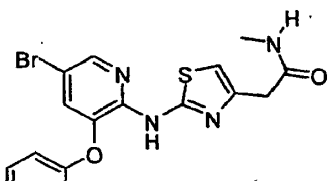
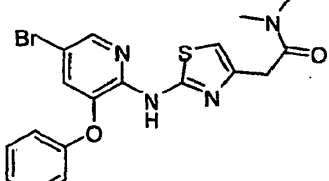
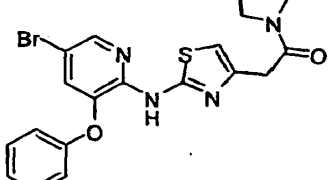
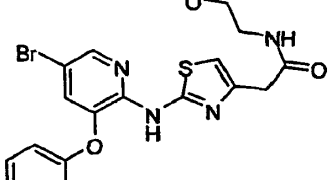
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
322		N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(clorometil)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 4,70 (s, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,25 (s, 1H).

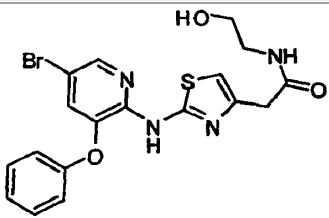
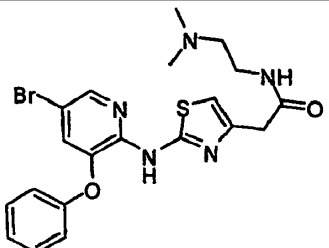
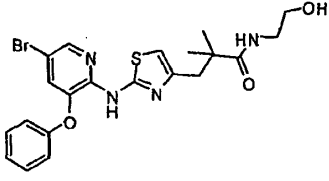
Ejemplo 323**Preparación de 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-metilpropanamida**

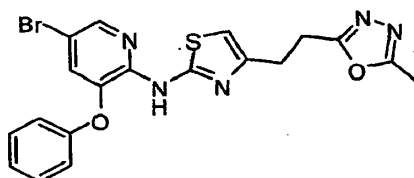
- 5 Una mezcla de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,100 g, 0,238 mmol) (Ejemplo 315) HOBT-H₂O (0,0547 g, 0,357 mmol), DIEA (d 0,742) (0,0870 mL, 0,500 mmol), EDCI (0,0684 g, 0,357 mmol) y metanamina (0,238 mL, 0,476 mmol) en 10 mL de acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y después se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se concentró hasta obtener un residuo, se disolvió en THF y se hizo precipitar mediante la adición de agua. Los sólidos fueron filtrados, lavados con agua y secados a alto
- 10 vacío durante una noche para dar lugar al compuesto del título (0,072 g, 69,8% de rendimiento) en forma de sólidos blancos. RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,56 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,79 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,94 (br s, 1H).

- 15 Se prepararon los siguientes compuestos a partir de los correspondientes ácidos (Ejemplo 322) y aminas siguiendo el método del Ejemplo 323.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
324		3-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N,N-dimetilpropanamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,64 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,76-2,81 (m, 5H), 2,95 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,92 (br s, 1H).
325		3-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,71-1,78 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 1,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,92 (br s, 1H).
326		3-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-metoxietil)propanamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,43 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,18-3,27 (m, 5H), 3,30-3,32 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,91 (br s, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
327		3-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietyl)propanamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,42 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,08-3,13 (m, 2H), 3,37-3,38 (m, 2H), 4,64 (br s, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,90 (br s, 1H).
328		3-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etyl)propanamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,13 (s, 6H), 2,26 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,42 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,10-3,15 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,00 (br s, 1H).
329		2-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-metilacetamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,58 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 3,42 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).
330		2-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N,N-dimetilacetamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,82 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,97 (s, 1H).
331		2-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,72-1,79 (m, 2H), 1,83-1,89 (m, 2H), 3,28 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).
332		2-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-metoxietyl)acetamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 3,21-3,23 (m, 5H), 3,32-3,35 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,99 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

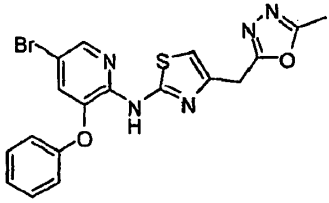
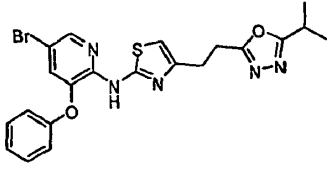
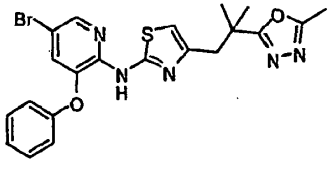
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
333		2-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietyl)acetamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 3,10-3,27 (m, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,65 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,91 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).
334		2-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,12 (s, 6H), 2,27 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,12-3,16 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,02 (s, 1H).
335		3-(2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietyl)-2,2-dimetilpropanamida	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,09 (s, 6H), 2,78 (s, 2H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,83 (br s, 1H), 6,61 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,60 (br s, 1H).

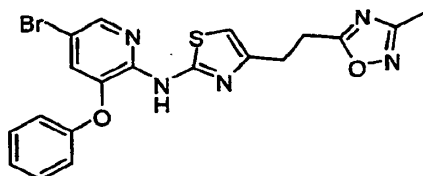
Ejemplo 336**Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-amina**

- 5 Etapa A: Preparación de N'-acetil-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanohidrazida: Una mezcla de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,300 g, 0,714 mmol), HOBT-H₂O (0,164 g, 1,07 mmol), DIEA (0,261 mL, 1,50 mmol), EDCI (0,205 g, 1,07 mmol) y acetohidrazida (0,106 g, 1,43 mmol) en 10 mL de acetonitrilo y 2 mL de THF se agitó a 50 °C durante 3 horas y después durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para producir el compuesto del título (0,431 g, 127% de rendimiento) que fue llevado directamente a la siguiente etapa.

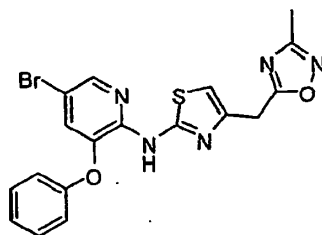
- 15 Etapa B: Preparación de 5-bromo-N-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: A una mezcla de N'-acetil-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanohidrazida (0,100 g, 0,210 mmol) en 5 mL de acetonitrilo se añadió POCl₃ (0,0769 mL, 0,840 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 72 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad, se diluyó con agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó mediante HPLC preparativa para dar lugar al compuesto del título (0,029 g, 30,1% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,50 (2, 3H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 10,99 (s, 1H).

- 20 Los siguientes compuestos fueron preparados a partir del correspondiente ácido (Ejemplo 315) y de la correspondiente acilhidrazina siguiendo el método del Ejemplo 336.

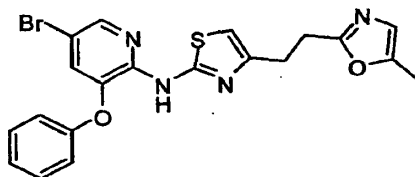
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
337		N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,44 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,14 (s, 1H).
338		N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,25 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,09-3,14 (m, 1H), 3,18 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,98 (s, 1H).
339		N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-metil-2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propil)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,36 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 7,12 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,78 (s, 1H).

Ejemplo 340**Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)tiazol-2-amina**

- 5 A una mezcla de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,100 g, 0,238 mmol), DIEA (0,0456 mL, 0,262 mmol) en 5 mL de DMF a temperatura ambiente se le añadió hexafluorofosfato (V) de N-((dimetilamino)fluorometileno)-N-metilmetanaminio (0,0628 g, 0,238 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió N-hidroxiacetamida (0,0194 g, 0,262 mmol) en una porción y a reacción se calentó a 110 °C durante una noche. A continuación la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se
- 10 añadió EtOAc y la capa orgánica se lavó con agua (2 X 10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró hasta obtener un residuo, que se purificó en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25%/hexanos para dar lugar al compuesto del título (0,067 g, 61,4% de rendimiento). RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,29 (s, 3H), 3,04 (t, 7,6 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

15 Ejemplo 341**N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina**

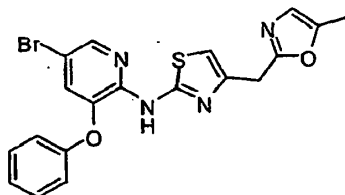
- Preparada a partir del correspondiente ácido (Ejemplo 314) siguiendo el método del Ejemplo 340. RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,29 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41-7,45 (m, 3H), 8,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H).
- 20

Ejemplo 342**Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-amina**

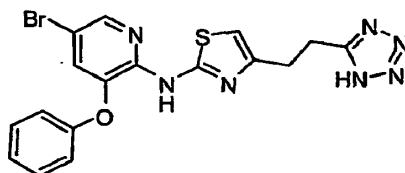
- 5 Etapa A: Preparación de 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-oxoropil)propanamida: Una mezcla de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,800 g, 1,90 mmol), HOBT-H₂O (0,437 g, 2,86 mmol), DIEA (1,36 mL, 7,80 mmol), EDCI (0,547 g, 2,86 mmol) e hidrocloreto de 1-aminopropan-2-ona (0,834 g, 7,61 mmol) en 50 mL de THF se agitó a 50 °C durante 2 días. La mezcla se concentró y se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró hasta obtener un residuo que se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.
- 10 Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 5-bromo-N-(4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 336, Etapa B (0,043 g, 12,2% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆ DMSO) δ 2,25 (s, 3H), 3,00-3,08 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,14 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,23 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 3H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 343

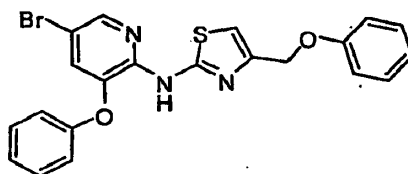
- 15 **N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((5-metiloxazol-2-il)metil)tiazol-2-amina**



Se preparó el siguiente compuesto a partir del correspondiente ácido (Ejemplo 315) siguiendo el método del Ejemplo 342. RMN de ¹H (d₆ DMSO) δ 2,22 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 4,05 (s, 2H), 6,71 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40-7,45 (m, 3H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 11,09 (s, 1H).

Ejemplo 344**Preparación de 4-(2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina**

- 25 A un vial purgado con nitrógeno se añadió TBAF (0,249 mL, 0,249 mmol), 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanonitrilo (0,200 g, 0,498 mmol) (Ejemplo 320) y TMSN₃ (0,0992 mL, 0,748 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 24 h. La mezcla de reacción sin purificar se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se concentró en un residuo que se purificó sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 7%/CH₂Cl₂ y se purificó adicionalmente triturando en EtOAc a reflujo para dar lugar al compuesto del título (0,128 g, 57,8% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆ DMSO) δ 3,03 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,22 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 11,01 (s, 1H).
- 30

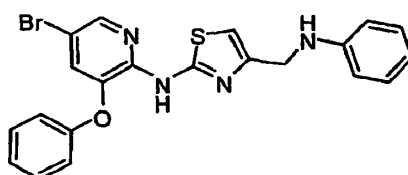
Ejemplo 345**Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(fenoximetil)tiazol-2-amina**

5 Se disolvió fenol (0,0356 g, 0,378 mmol) en 3 mL de THF a temperatura ambiente. Se añadió NaH (0,00907 g, 0,378 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(clorometil)tiazol-2-amina sólida (0,030 g, 0,0756 mmol) (Ejemplo 322) a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo para dar lugar al compuesto del título (0,007 g, 20,4% de rendimiento) como el menos polar de los dos productos principales. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 5,07 (s, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,96 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,76 (br s, 1H).

Se prepararon los siguientes componentes a partir de los correspondientes fenoles y tiofenoles y N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(clorometil)tiazol-2-amina (Ejemplo 322) siguiendo el método del Ejemplo 345.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
346		N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-iltio)metil)tiazol-2-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 2,37 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42-7,46 (m, 3H), 8,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 11,19 (s, 1H).
347		5-Bromo-N-(4-((1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-iloxi)metil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ DMSO) δ 3,62 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 6,47 (br s, 1H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,21 (br s, 1H), 11,36 (br s, 1H).

15

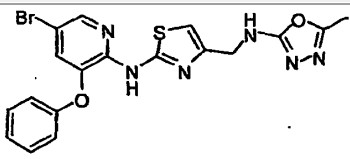
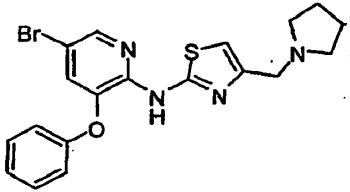
Ejemplo 348**Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((fenilamino)metil)tiazol-2-amina**

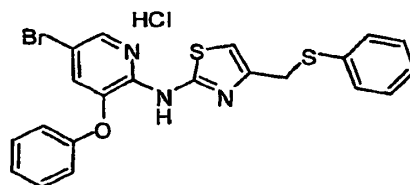
20 Se disolvió anilina (0,0352 g, 0,378 mmol) en 2 mL de NMP a temperatura ambiente. Se añadió Cs₂CO₃ (0,0246 g, 0,0756 mmol) y 5-bromo-N-(4-(clorometil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina sólida (0,030 g, 0,0756 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar lugar al compuesto del título (0,010 g, 29,2% de rendimiento) en forma de sólido de color tostado. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 4,34 (br s, 3H), 6,67-6,74 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,74 (br s, 1H).

25

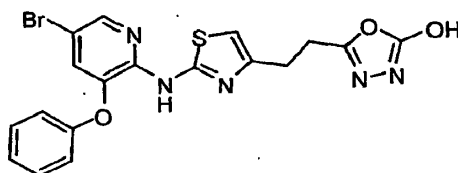
Se prepararon los siguientes compuestos a partir de las correspondientes aminas y N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(clorometil)tiazol-2-amina (Ejemplo 322) siguiendo el método del Ejemplo 348.

30

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
349		N-((2-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)thiazol-4-il)metil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,12 (s, 3H), 4,71 (s, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 3H), 8,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 11,13 (s, 1H).
350 447713		N-(5-Bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,72 (br s, 4H), 2,63 (br s, 4H), 3,69 (br s, 2H), 6,88 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,21 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,04 (br s, 1H).

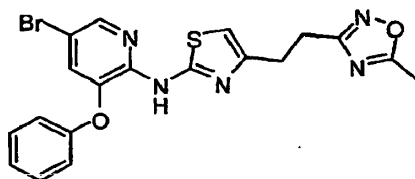
Ejemplo 351**Preparación de hidrocloreto de 5-bromo-3-fenoxi-N-(4-(feniltiometil)tiazol-2-il)piridin-2-amina**

- 5 Preparado según el método del Ejemplo 345 usando 5-bromo-N-(4-(clorometil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina y bencenotiol. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 4,13 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H), 7,38 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,71 (s, 1H).

Ejemplo 352**Preparación de 5-(2-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol**

- 10
15 Etapa A: Preparación de 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanohidrazida: A una mezcla de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato (1,00 g, 2,303 mmol) (Ejemplo 315) en 15 mL de EtOH se añadió monohidrato de hidrazina (8,835 mL, 11,51 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo bruscamente mediante la adición de agua, y los sólidos se filtraron para dar lugar al compuesto del título (0,831 g, 83,10% de rendimiento) en forma de sólidos blanquecinos, que fueron usados sin ninguna purificación adicional.

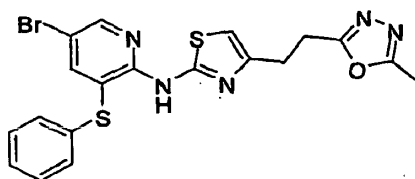
- 20 Etapa B: Preparación de 5-(2-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol: A una mezcla de 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanohidrazida (0,150 g, 0,345 mmol) en THF (5 mL) se añadió TEA (0,04814 mL, 0,3454 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. A esta mezcla se le añadió CDI (0,0672 g, 0,414 mmol) en una porción. Se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y después se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a un residuo que se purificó mediante HPLC preparativo para dar lugar al compuesto del título (0,045 g, 28,31% de rendimiento) en forma de sólidos blancos. RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,91 (s, 4H), 6,75 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 11,03 (br s, 1H), 12,04 (br s, 1H).
- 25

Ejemplo 353**Preparación de N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)tiazol-2-amina**

5 Etapa A: Preparación de (Z)-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N'-hidroxipropanamida: A una mezcla de 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanonitrilo (1,00 g, 2,49 mmol) (Ejemplo 320) en 150 mL de EtOH se añadió una mezcla de hidrocloreto de hidroxilamina (0,866 g, 12,5 mmol) y NaOH (12,5 mL, 12,5 mmol) y la mezcla combinada se calentó a reflujo durante una noche. A continuación se añadió a la reacción hidrocloreto de hidroxilamina (0,866 g, 12,5 mmol) y NaOH 1N (12,5 mL, 12,5 mmol) y la reacción se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió, se concentró hasta un residuo, se diluyó con CH₂Cl₂ y HCl 1N, se alcalinizó la capa acuosa con NH₄OH y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos básicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar lugar al compuesto del título (1,02 g, 94,2% de rendimiento).

15 Etapa B: Preparación de (Z)-N'-acetoxi-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanimidamida: A una suspensión de (Z)-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N'-hidroxipropanamida (0,200 g, 0,460 mmol) y K₂CO₃ (0,070 g, 0,506 mmol) en acetona (5 mL), enfriada en un baño de hielo, se añadió una disolución de cloruro de acetilo (0,032 mL, 0,460 mmol) en 3 mL de acetona, y se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente. La reacción se concentró hasta sequedad, se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar lugar al compuesto del título (0,205 g, 93,4% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional.

20 Etapa C: Preparación de 5-bromo-N-(4-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina: Se calentó la (Z)-N'-acetoxi-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanimidamida (0,050 g, 0,10 mmol) (sin disolvente) a 150 °C en condiciones de alto vacío durante 3 h. El residuo de reacción sin purificar se purificó a continuación mediante HPLC preparativa para dar lugar al compuesto del título (0,015 g, 31% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (d₆ DMSO) δ 2,55 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 7,11 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,00 (s, 1H).

Ejemplo 354**Preparación de N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-amina**

30 Etapa A: Preparación de metil 3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato: Una mezcla de metil 5-bromo-4-oxopentanoato (1,20 g, 5,73 mmol), 1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea (1,50 g, 4,41 mmol) (Ejemplo 179), trietilamina (1,04 mL, 7,49 mmol) y MeOH (25 mL) se llevó a reflujo durante una noche. La reacción se concentró hasta obtener un residuo y se particionó entre CH₂Cl₂ y agua. La fracción orgánica se concentró hasta un residuo y se trituró en EtOAc a reflujo, y los sólidos se filtraron (los sólidos son ácidos). El filtrado se concentró y se purificó sobre gel de sílice con EtOAc al 30%/Hexanos para obtener el compuesto del título (1,43 g, 72,0% de rendimiento).

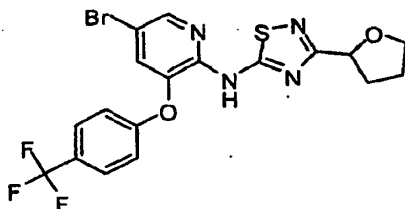
35 Etapa B: Preparación de ácido 3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico: A una mezcla de metil 3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato (1,40 g, 3,11 mmol) en 50 mL de THF se añadieron 25 mL de agua seguidos de hidróxido sódico (0,249 g, 6,22 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se concentró hasta sequedad, se añadió agua y se acidificó con NH₄Cl. A continuación la mezcla se extrajo con THF. La fracción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar lugar al compuesto del título (1,38 g, 102% de rendimiento) que se usó como material sin purificar.

40 Etapa C: Preparación de N'-acetil-3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanohidrazida: Preparada según el método del Ejemplo 336, Etapa A.

Etapa D: Preparación de 5-bromo-N-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-il)-3-(feniltio)piridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 336, Etapa B. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,48 (s, 3H), 3,09-3,22 (m, 4H), 6,53 (s, 1H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,92 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,98 (br s, 1H).

Ejemplo 355

5 Preparación de N-(5-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina



Etapa A: Preparación de 3-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina: Una mezcla de 2-aminopiridin-3-ol (1,00 g, 9,08 mmol) y DMF (20 mL) se enfrió en un baño a 0 °C y se añadió lentamente hidruro sódico (0,240 g, 9,49 mmol) en porciones con fuerte agitación (se produjo una producción significativa de gas). Tras completar la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para asegurar que todo el NaH se había consumido (la reacción se vuelve viscosa). Se añadió el 2-bromo-1-fluoro-4-(trifluorometil)benceno (1,17 mL, 8,26 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó DMF a presión reducida. El lodo negro resultante se mezcló con NaOH 0,5 N (100 mL) y se extrajo con Et_2O . La capa orgánica se lavó con NaOH 1N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar lugar a un sólido marrón. Los sólidos se purificaron sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40%/Hexanos para dar lugar a 3-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina, el compuesto del título.

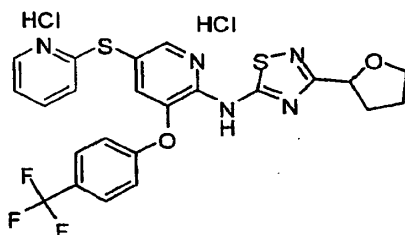
Etapa B: Preparación de 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina: Etapa B: Preparación de 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina: Se cargó un agitador parr de 500 mL con 3-(2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina (1,85 g, 5,55 mmol), NaOAc (0,911 g, 11,1 mmol) y EtOH (100 mL), se purgó con nitrógeno y se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,200 g, 1,42 mmol) y se mantuvo una presión de 2,07 bar (30 psi) de hidrógeno. Tras 2 horas, se filtró la mezcla a través de papel GFF y el filtrado se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una disolución de bicarbonato sódico, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró hasta obtener un residuo y se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 50%/Hexanos para dar lugar al compuesto del título (1,24 g, 87,8% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Etapa C: Preparación de 5-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina (1,24 g, 4,88 mmol) y CHCl_3 (150 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota bromo (0,275 mL, 5,37 mmol). La reacción se agitó durante 60 minutos. Se detuvo bruscamente la reacción mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 X 150 mL). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos. Las fracciones combinadas del producto fueron tratadas con carbón vegetal, filtradas a través de papel GFF y concentradas para producir el compuesto del título (0,850 g, 52,3% de rendimiento) en forma de un sólido de color tostado.

Etapa D: Preparación de 5-bromo-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 183, Etapa D. RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,21-2,27 (m, 2H), 3,54-3,61 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 3H), 4,03 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 12,37 (s, 1H).

Ejemplo 356

40 Preparación de N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina

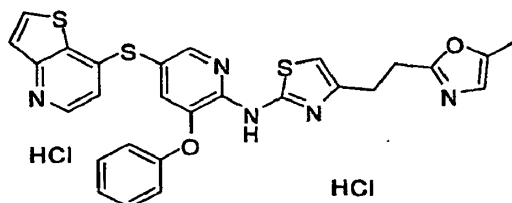


Preparada a partir de 5-bromo-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-amina según el método del Ejemplo 162, Etapa A. RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 2,23-2,28 (m, 2H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,75-3,80

(m, 1H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15-7,19 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 12,50 (s, 1H).

Ejemplo 357

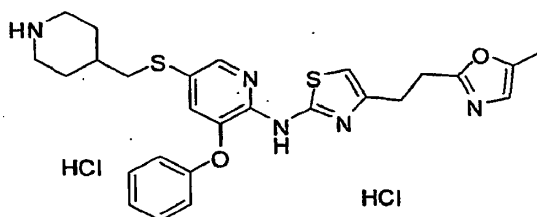
5 Preparación de dihidrocloruro de N-(4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina



10 Preparado según el método del Ejemplo 211, Etapas A y B, usando 5-bromo-N-(4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina como reactivo de partida. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,63 (d, 1H), 8,44 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,17 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,11-2,99 (m, 4H), 2,25 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 543,5 (M+H-2HCl).

Ejemplo 358

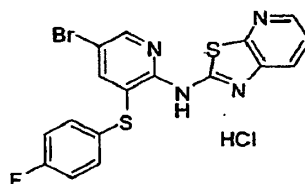
Preparación de dihidrocloruro de 4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina



15 Preparado según el método del Ejemplo 34. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,40 (bs, 1H), 8,95 (m, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,87 (d, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,36 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 507,5 (M+H-2HCl).

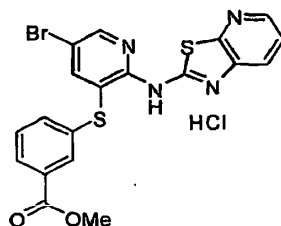
Ejemplo 359

20 Hidrocloruro de N-(5-bromo-3-(4-fluorofeniltio)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina

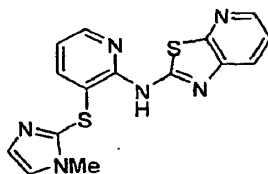


Etapas A: Preparación de 3-(4-fluorofeniltio)-2-nitropiridina: Preparada según el método del Ejemplo 180, Etapa A, usando 3-cloro-2-nitropiridina y 4-fluorobencenotiol.

25 Etapas B y C: Preparación de hidrocloruro de N-(5-bromo-3-(4-fluorofeniltio)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 181, Etapas B y C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,05 (t, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,90 - 7,94 (m, 2H), 8,43 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H).

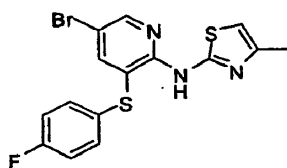
Ejemplo 360**Hidrocloreto de 3-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo**

Preparado según el método del Ejemplo 359. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,91 (s, 3H), 7,31 - 7,39 (m, 3H), 7,88 - 7,92 (m, 3H), 8,0 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,14 (bs, 1H).

Ejemplo 361**N-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina**

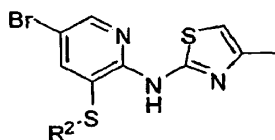
Etapa A: Preparación de 3-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)piridin-2-amina: Se disolvió 3-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)-2-nitropiridina (preparada según el procedimiento del Ejemplo 359 (2,2 g, 9,3 mmol) en ácido acético (30 mL) y se enfrió en un baño de agua. Se añadió lentamente polvo de Zn (< 10 micras, 3,0 g, 47 mmol) en porciones y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se filtró a través de celite (lavando con diclorometano) y el filtrado se concentró. La disolución se neutralizó con una disolución de NH_4OH y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 94% de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

Etapa B: Preparación de N-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina: Preparada según el método del Ejemplo 181 usando 2-cloro-3-isotiocianatopiridina. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,77 (s, 3H), 6,92 - 6,96 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 10,80 (bs, 1H).

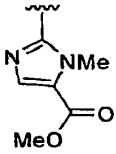
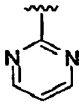
Ejemplo 362**5-Bromo-3-(4-fluorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina**

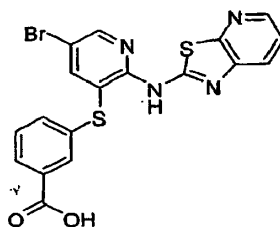
Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapas C, D y E, a partir de 5-bromo-3-(4-fluorofeniltio)piridin-2-amina. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,01 (t, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,40 (d, 1H).

También se prepararon los siguientes compuestos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 362.



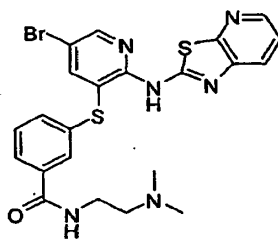
25

Ejemplo	R ²	Nombre	Datos
363		2-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 2,36 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,43 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).
364		5-Bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(pirimidin-2-iltio)piridin-2-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 2,31 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,04 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,47 8,49 (m, 3H), 8,85 (bs, 1H).

Ejemplo 365**Ácido 3-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico**

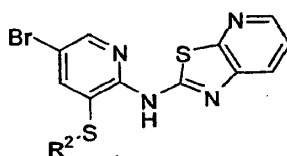
5

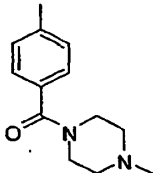
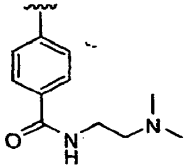
Preparado según el método del Ejemplo 45 a partir de 3-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7,37 - 7,42 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,72 (bs, 2H), 7,96 (bs, 3H), 8,32 (dd, 1H), 8,42 (bs, 1H).

Ejemplo 366**3-(5-Bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida**

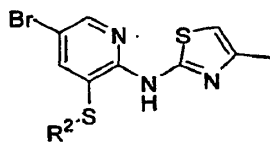
15 Se disolvió ácido 3-5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico (0,080 g, 0,17 mmol) y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,020 g, 0,23 mmol) en DMF. A continuación se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,037 g, 0,19 mmol) y HOBT-H₂O (0,029 g, 0,19 mmol). Finalmente se añadió N, N-diisopropiletilamina (0,034 mL, 0,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El material se diluyó con agua y el sólido se filtró y se recrystalizó en EtOAc/hexanos para dar lugar al compuesto del título (0,030 g, 33% de rendimiento) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 2,25 (s, 6H), 2,50 (t, 2H), 3,46 - 3,51 (m, 2H), 6,91 (bs, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,62 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

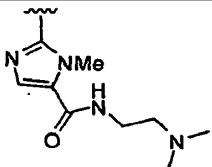
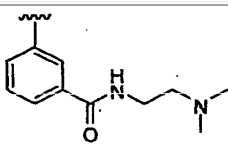
20 También se prepararon los siguientes compuestos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 366.



Ejemplo	R ²	Nombre	Datos
367		(4-(5-Bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 2,25 (s, 3H), 2,23 - 2,38 (m, 2H), 2,40 - 2,50 (m, 2H), 3,37 - 3,43 (m, 2H), 3,70 - 3,82 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,17 (bs, 1H).
368		4-(5-Bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 2,27 (s, 6H), 2,54 (bs, 2H), 3,49 - 3,51 (m, 2H), 6,94 (bs, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

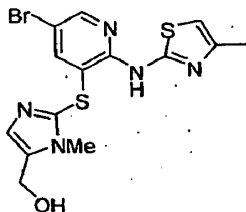
También se prepararon los siguientes compuestos siguiendo el procedimiento del Ejemplo 366.



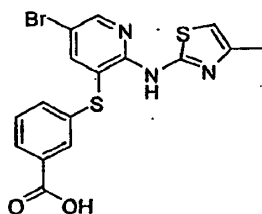
Ejemplo	R ²	Nombre	Datos
369		2-(5-Bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 2,23 (s, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 3,40-3,44 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 6,42 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,37 (s, 1H).
370		3-(5-Bromo-2-(4-metil-tiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 2,31 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,62 (bs, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 7,24-7,35 (m, 3H), 7,66 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

5 Ejemplo 371

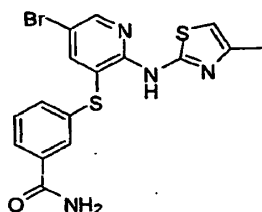
(2-(5-Bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol



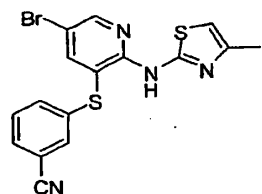
Se enfrió a 0 °C 2-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo (0,076 g, 0,17 mmol) disuelto en THF (5 mL). Se añadió DIBAL-H (1M en hexanos, 0,52 mL, 0,52 mmol). Después de 15 minutos, se volvió a añadir DIBAL-H (0,52 mL, 0,52 mmol). La disolución se diluyó con una disolución saturada de Sal de Rochelle (10 mL) y la disolución se agitó durante una noche. El material se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó y se concentró. Una purificación en HPLC de fase inversa dio lugar al compuesto del título (0,006 g, 9% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 2,18 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 5,22 (t, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,38 (bs, 1H), 7,11 (s, 1H), 8,22 (bs, 1H).

Ejemplo 372**Ácido 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico**

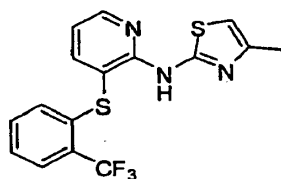
5 Preparado a partir de ácido 3-(5-bromo-2-tioureidopiridin-3-iltio)benzoico según el método del Ejemplo 7, Etapas C, D y E. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,56 - 7,66 (m, 3H), 7,90 - 7,95 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 12,40 (bs, 1H).

Ejemplo 373**3-(5-Bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzamida**

10 Se disolvió ácido 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico (0,35 g, 0,83 mmol) en DMF (5 mL). Se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,24 g, 1,2 mmol), NH_4Cl (0,133 g, 2,5 mmol) y HOBT- H_2O (0,19 g, 1,2 mmol). Por último se añadió trietilamina (0,29 mL, 2,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El material se diluyó con agua y el sólido se filtró para dar lugar al compuesto del título (0,23 g, 67% de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H), 6,40 (bs, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,53 - 7,56 (m, 2H), 7,90 - 7,96 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,27 (bs, 1H).

Ejemplo 374**3-(5-Bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo**

20 Se suspendió 3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzamida (0,20 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (4 mL). Se añadió POCl_3 (0,11 mL, 1,2 mmol) y la reacción se agitó en un tubo sellado a 70 °C durante 4 horas. La disolución se enfrió y se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO_3 . El material se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El material sin purificar fue triturado con éter/EtOAc y se filtró. El sólido se secó para dar lugar al compuesto del título (0,065 g, 34%). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H), 6,44 (bs, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 3H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

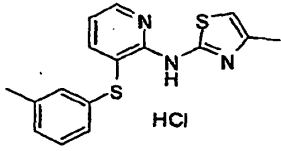
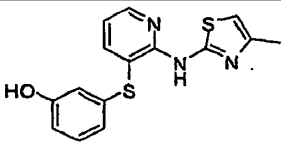
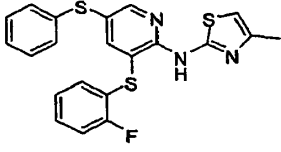
Ejemplo 375**4-Metil-N-(3-(2-(trifluorometil)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina**

Etapa A: Preparación de 1,2-bis(2-(trifluorometil)fenil)disulfano: A una disolución de 2-(trifluorometil)bencenotiol (0,185 mL, 1,40 mmol) en acetonitrilo húmedo (agua/acetonitrilo 1:5) se añadió yodo (0,178 g, 0,702 mmol) y se dejó

agitando durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró, después se diluyó con EtOAc y se mezcló bruscamente con una disolución acuosa de tiosulfato sódico, se extrajo y la fracción orgánica se secó con salmuera, Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (219 mg, 44% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro.

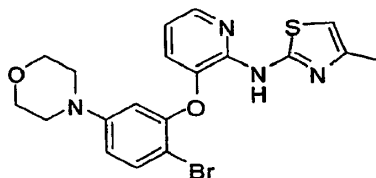
- 5 Etapa B: Preparación de 4-metil-N-(3-(2-trifluorometil)fenil)tiol)piridin-2-il)tiazol-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con 3-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,082 g, 0,304 mmol) y THF (3 mL). La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió metililitio (0,228 mL, 0,364 mmol) como una disolución 1,6 M en éter y se agitó durante 5 minutos. Se añadió butillitio (0,146 mL, 0,364 mmol) como una disolución 2,5 M en hexano y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió 1,2-bis(2-(trifluorometil)fenil)disulfano (0,215 g, 0,607 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió una disolución saturada de NH₄Cl, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas, filtradas y concentradas. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (59 mg, 52% de rendimiento) en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 9,04 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 6,97 (q, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,43 (m, 1H), 2,32 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 368,2 (M+H).
- 10
- 15

Se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 375.

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos
376		Hidrocloreto de 4-metil-N-(3-(m-toliltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 12,0 (bs, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 2,46 (m, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 314,2 (M+H-HCl).
377		3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)fenol	Espectro de masas (apci) m/z = 316,2 (M+H).
378		N-(3-(2-fluorofeniltio)-5-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 9,10 (bs, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,15 (m, 3H), 6,47 (m, 1H), 2,33 (m, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 426,2 (M+H).

Ejemplo 379

Preparación de N-(3-(2-bromo-5-morfolinofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



- 20 Etapa A: 4-(3-(2-Nitropiridin-3-iloxi)fenil)morfolina: En un matraz de fondo redondo de 125 mL, se disolvió 3-morfolinofenol (0,91 g, 5,07 mmol) en THF (40 mL). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente NaHMDS (5,07 mL, 5,07 mmol) (1M en THF). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió lentamente una disolución de 3-fluoro-2-nitropiridina (0,60 g, 4,22 mmol) en THF (5 mL). Tras agitar durante 2 horas se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en 100 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución diluida de bicarbonato sódico dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El material sin purificar se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo a 25%/Hexano para dar lugar al compuesto del título (0,93 g, 72%) que se obtuvo en la forma de un aceite denso de color rojo.
- 25

- 30 Etapa B: 3-(3-Morfolinofenoxi)piridin-2-amina. En un matraz de fondo redondo de 125 mL se disolvió 4-(3-(2-nitropiridin-3-iloxi)fenil)morfolina (0,92 g, 3,05 mmol) en 30 mL de etanol y se añadieron 200 mg de 10% Pd/C (tipo Degussa, húmedo al 50%). La mezcla resultante se agitó durante una noche a presión atmosférica de hidrógeno. La

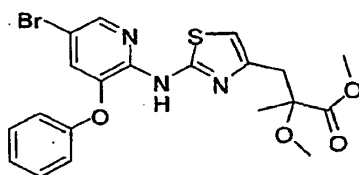
mezcla se filtró y se evaporó el disolvente para dar lugar al compuesto del título (0,80 g, 97%) en la forma de un aceite denso.

5 Etapa C: 3-(2-bromo-5-morfolinofenoxi)piridin-2-amina. En un matraz de fondo redondo de 250 mL se disolvió 3-(3-morfolinofenoxi)piridin-2-amina (0,720 g, 2,654 mmol) en 25 mL de ácido acético y se añadió lentamente bromo (2,654 mL, 2,654 mmol) (1M en AcOH). Tras agitar durante 1 hora se evaporó la mezcla y el residuo se distribuyó entre diclorometano y una disolución de bicarbonato sódico. La fase orgánica fue separada y evaporada. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, se eluyó con metanol al 1-3%/diclorometano para dar lugar al compuesto del título (0,72g, 77%) en forma de sólido blanco.

10 Etapas D, E y F: N-(3-(2-bromo-5-morfolinofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina. Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapas C, D y E; (0,48 g, 61% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 3,10 (t, 4H), 3,82 (t, 4H), 6,42-6,89 (m, 5H), 7,48 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,71 (d, 1H).

Ejemplo 380

Preparación de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-metoxi-2-metilpropanoato



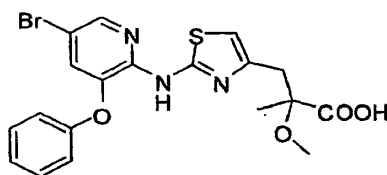
15 Etapa A: Preparación de metil 4-bromo-2-metoxi-2-metilpent-4-enoato. Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 mL con diisopropilamina (12,89 mL, 92,00 mmol) y THF seco (100 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió gota a gota butilitio (2,5 M en hexanos) (36,80 mL, 92,00 mmol) a lo largo de 20 minutos y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos adicionales. Se añadió gota a gota metil 2-metoxipropanoato (10,35 g, 87,61 mmol) a lo largo de 20 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió gota a gota 2,3-dibromopropeno (10,70 mL, 87,61 mmol) a lo largo de 20 minutos, la mezcla se agitó y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas más. La reacción se detuvo bruscamente mediante la adición de una disolución saturada de cloruro amónico y se extrajo dos veces con éter. Los extractos se lavaron con una disolución de bicarbonato sódico, con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar lugar al compuesto del título (22,7 g, 98,4% de rendimiento) en la forma de un aceite amarillo claro.

25 Etapa B: Preparación de metil 5-bromo-2-metoxi-2-metil-4-oxopentanoato. A un matraz de fondo redondo de 125 mL con metil 4-bromo-2-metoxi-2-metilpent-4-enoato (0,525 g, 2,21 mmol) se añadió acetonitrilo (8 mL), agua (2 mL) y N-bromosuccinimida (0,493 g, 2,77 mmol). Se añadió una cantidad catalítica de HBr 1M (0,066 mL, 0,066 mmol). La disolución resultante se agitó durante una noche, se diluyó con 50 mL de diclorometano y se lavó dos veces con una disolución saturada de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10%/hexano para proporcionar el compuesto del título (0,52 g, 92,8% de rendimiento) en la forma de un aceite transparente.

35 Etapa C: Preparación de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoato. En un matraz de fondo redondo de 125 mL, se disolvió 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea (0,50 g, 1,54 mmol) (preparada como se describe en el Ejemplo 10, Etapas A-D) y metil 5-bromo-2-metoxi-2-metil-4-oxopentanoato (0,586 g, 2,31 mmol) en THF seco (25 mL), se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo obtenido se disolvió en cloroformo y se lavó dos veces con una disolución diluida de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, se eluyó con acetato de etilo al 10-15%/hexano para dar lugar al compuesto del título (0,485 g, 65,7% de rendimiento) en forma de sólido amarillo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,46 (s, 3H), 3,12 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 7,06-7,45 (m, 6H), 8,11 (s, 1H), 8,64 (bs, 1H).

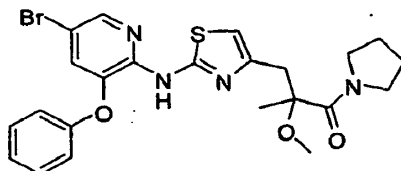
Ejemplo 381

Preparación de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico



45 Preparado según el método del Ejemplo 45 a partir de metil 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoato. RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,32 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,11-7,23 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 8,12 (s, 1H).

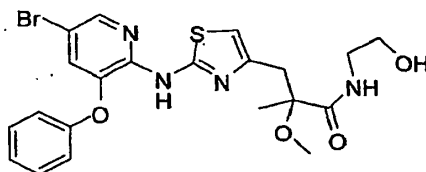
Ejemplo 382

Preparación de 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

- 5 En un vial de centelleo de 20 mL, se disolvió ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico (0,087 g, 0,187 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y DMF (2 mL) y N-metilmorfolina (0,031 mL, 0,281 mmol), seguido de la adición de 1-hidroxibenzotriazol. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió EDCI (0,0467 g, 0,244 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se añadió pirrolidina (0,020 g, 0,28 mmol). A continuación se agitó la mezcla durante una noche, se diluyó con 50 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución de ácido cítrico y una disolución de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó para dar lugar al producto sin purificar que fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-70%/Hexano, para proporcionar el compuesto del título (0,079 g, 79% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 1,23 (s, 3H), 1,66-1,80 (m, 4H), 3,03-3,63 (m, 9H), 7,01 (m, 1H), 7,16-7,46 (m, 7H), 8,25 (s, 1H).

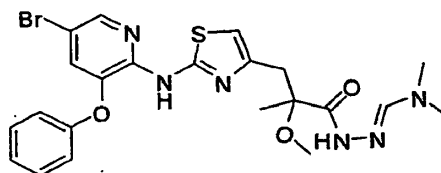
Ejemplo 383

- 15 **Preparación de 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-2-metilpropanamida**



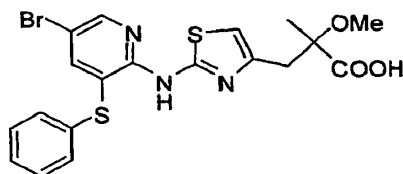
- 20 Preparada según el método de Ejemplo 382 a partir de ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 1,40 (s, 3H), 3,14-3,48 (m, 9H), 7,03 (s, 1H), 7,21-7,53 (m, 7H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 384

Preparación de N'-(3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoil)-N,N-dimetilformohidrazonamida

- 25 Etapa A : Preparación de N'-acetil-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanohidrazida: En un vial de centelleo de 20 mL, se disolvió ácido 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico (0,087 g, 0,187 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y DMF (2 mL) y N-metilmorfolina (0,0309 mL, 0,281 mmol), seguido de la adición de HOBT. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió EDCI (0,047 g, 0,244 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se añadió acetohidrazida (0,021 g, 0,28 mmol). A continuación la mezcla se agitó durante una noche, se diluyó con 50 mL de CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución de ácido cítrico, dos veces con una disolución de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó para dar lugar al compuesto del título (0,0975 g, rendimiento cuantitativo). En la siguiente etapa se usó el producto sin purificar.

- 35 Etapa B : Preparación de N'-(3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoil)-N,N-dimetilformohidrazonamida: En un matraz de fondo redondo de 125 mL se disolvió N'-acetil-3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanohidrazida (0,0975 g, 0,187 mmol) en 5 mL de acetonitrilo y se añadió oxiclورو de fósforo (0,052 mL, 0,56 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50 °C y se agitó durante dos horas. El disolvente se evaporó y el residuo se distribuyó entre CH₂Cl₂ y una disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se lavó con una disolución de bicarbonato sódico, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexano para dar lugar al compuesto del título (30 mg, 29%) en forma de sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,50 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 3,16 (dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,62 (s, 1H), 7,06-7,45 (m, 6H), 7,71 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,71 (bs, 1H).

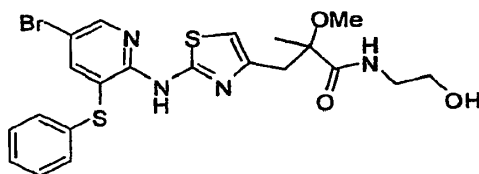
Ejemplo 385**Ácido 3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico**

5 Etapa A: Preparación de metil 3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoato. Preparado según el método del Ejemplo 380, Etapa C, a partir de 1-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiourea.

Etapa B: Preparación de ácido 3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico. Preparado según el método del Ejemplo 381. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,32 (s, 3H), 3,00 (q, 2H), 3,21 (s, 3H), 6,71 (s, 1H), 7,11-7,23 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 8,12 (s, 1H). MS (APCI, pos) m/z 481 (M+1).

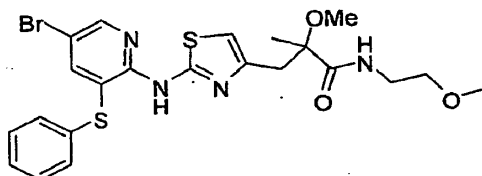
Ejemplo 386

10 **Preparación de 3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-2-metilpropanamida**



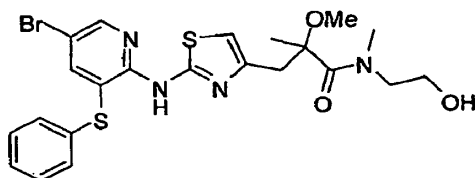
Preparada según el método del Ejemplo 382 usando 2-aminoetanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,40 (s, 3H), 3,14-3,48 (m, 9H), 7,03 (s, 1H), 7,21-7,53 (m, 7H), 8,23 (s, 1H).

15 **Ejemplo 387**

3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-metilpropanamida

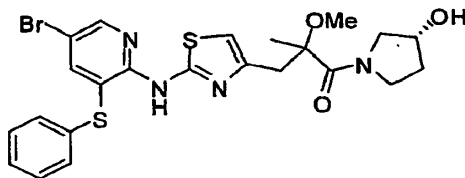
Preparada según el método del Ejemplo 382 usando 2-metoxietanamina. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,30 (s, 3H), 3,41-3,38 (m, 12H), 7,03 (s, 1H), 7,21-7,53 (m, 7H), 8,23 (s, 1H).

20 **Ejemplo 388**

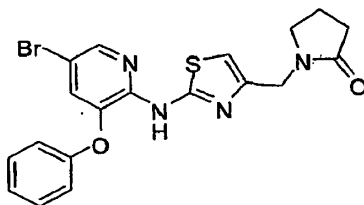
3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-N,2-dimetilpropanamida

Preparada según el método del Ejemplo 382 usando 2-(metilamino)etanol. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,41 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 3,13-3,28 (m, 8H), 4,20-4,35 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,21-7,53 (m, 7H), 8,23 (s, 1H).

25

Ejemplo 389**3-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona**

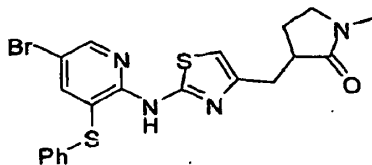
- 5 Preparada según el método del Ejemplo 382 con (R)-pirrolidin-3-ol. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,29 (s, 3H), 1,70-1,87 (m, 2H), 3,03-3,48 (m, 7H), 4,25 (bd, 1H), 6,86 (bs, 1H), 7,36-7,50 (m, 5H), 7,79 (bs, 1H), 8,47 (s, 1H).

Ejemplo 390**1-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona**

- 10 Etapa A: Preparación de 1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)pirrolidin-2-ona. Se mezcló 2-pirrolidinona (4,47 g, 52,5 mmol) con THF (25 mL) y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente butilitio (1,6 M en hexanos) (32,8 mL, 52,5 mmol) y después se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadió gota a gota etereato de trifluoruro de boro (6,59 mL, 52,5 mmol), seguido de la adición gota a gota de epíclorhidrina (4,11 mL, 52,5 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar durante una noche, después se enfrió y se detuvo la reacción mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos fueron lavados con salmuera, se secaron y se evaporaron para dar lugar a ~4 g de aceite sin purificar. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2%/diclorometano, para proporcionar el compuesto del título (1,53 g, 16,4% de rendimiento) en la forma de un aceite transparente.

- 20 Etapa B: Preparación de 1-(3-cloro-2-oxopropil)pirrolidin-2-ona: Se disolvió 1-(3-cloro-2-hidroxi-propil)pirrolidin-2-ona (0,380 g, 2,14 mmol) en diclorometano (10 mL) y se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió periodinano de Dess-Martin (0,907 g, 2,14 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se cargó en una columna cromatográfica de gel de sílice y se eluyó con metanol al 1%/diclorometano para producir el compuesto del título.

- 25 Etapa C: Preparación de 1-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona: Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa E. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 2,06-2,18 (m, 5H), 2,42 (t, 2H), 3,69 (t, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,42-7,47 (m, 3H), 8,21 (s, 1H).

Ejemplo 391**3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona**

- 30 Etapa A: 3-(2-bromoalil)-1-metilpirrolidin-2-ona. Se combinó 1-metil-2-pirrolidinona (3,87 mL, 40,3 mmol) con 25 mL de THF y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente diisopropilamida de litio (26,9 mL, 40,3 mmol) (1,5M en THF) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2,3-dibromopropeno (4,93 mL, 40,3 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se detuvo bruscamente mediante la adición de una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con éter. Los extractos se lavaron con salmuera y se evaporaron. el producto sin purificar se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30-50%/hexano, para proporcionar el compuesto del título (5,01 g, 56,9% de rendimiento) en forma de un aceite transparente.

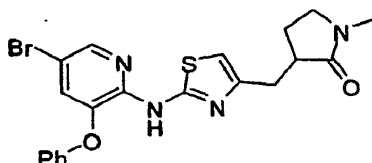
- 35 Etapa B: 3-(3-bromo-2-oxopropil)-1-metilpirrolidin-2-ona. Se disolvió 3-(2-bromoalil)-1-metilpirrolidin-2-ona (1,40 g, 6,42 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y agua (5 mL) y se añadió N-bromosuccinimida (1,71 g, 9,63 mmol). La mezcla

resultante se agitó durante 4 horas, se diluyó con 200 mL de éter, se lavó con bicarbonato sódico, tiosulfato sódico, salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1-2%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

- 5 Etapa C: 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona. Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa E. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,60-1,72 (m, 1H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 5H), 3,00 (d, 1H), 3,21-3,29 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 6H), 8,41 (s, 1H).

Ejemplo 392

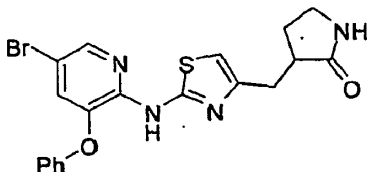
3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona



- 10 Preparada según el método del Ejemplo 391, Etapa C, a partir de 1-(5-bromo-3-(fenoxipiridin-2-il)tiourea y 3-(3-bromo-2-oxopropil)-1-metilpirrolidin-2-ona. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,60-1,72 (m, 1H), 2,08-2,14 (m, 1H), 2,51-2,58 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 5H), 3,02 (d, 1H), 3,21-3,29 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,13-7,47 (m, 6H), 8,25 (s, 1H).

Ejemplo 393

3-((2-(S-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona

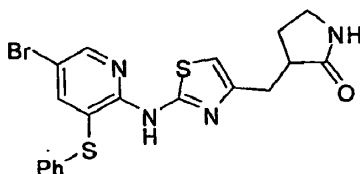


- 15 Etapa A: Preparación de 3-(2-bromoalil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 250 mL se combinó 2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,12 g, 22,2 mmol) con 25 mL de THF y se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió lentamente diisopropilamida de litio (1,5 M en THF) (14,8 mL, 22,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió 2,3-dibromopropeno (2,72 mL, 22,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche y se permitió que se calentara a temperatura ambiente. Entonces la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución de bicarbonato sódico y se extrajo dos veces con éter. Los extractos se lavaron con salmuera y se evaporaron. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 20%/hexano, para proporcionar el compuesto del título (0,560 g, 8,3% de rendimiento).

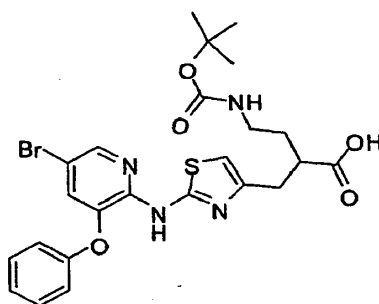
- 25 Etapa B: Preparación de 3-(3-bromo-2-oxopropil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 125 mL se disolvió 3-(2-bromoalil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,560 g, 1,84 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (8 mL) y agua (2 mL). Se añadió N-bromosuccinimida (0,41 g, 2,30 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de éter, se lavó con una disolución de bicarbonato sódico, con salmuera, se secó y se evaporó para producir el compuesto del título (0,25 g, 42,4% de rendimiento).

- 30 Etapa C: Preparación de 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona. Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa E.

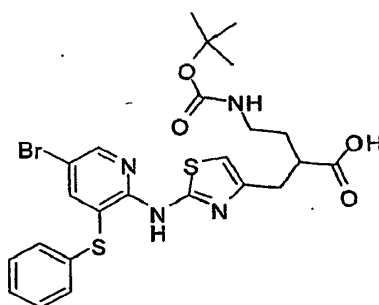
- 35 Etapa D: Preparación de 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona. En un vial de centelleo de 20 mL, se disolvió 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,064 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) y se añadió HCl (disolución 4,0 M en dioxano) (2,00 mL, 8,00 mmol). La mezcla resultante se agitó durante una noche. Los disolventes y el exceso de HCl fueron evaporados, y el producto se obtuvo como un sólido amarillo (25 mg, 87,5% de rendimiento). RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,70-1,80 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,60-2,74 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,44-3,76 (m, 5H), 6,97 (s, 1H), 7,19-7,50 (m, 6H), 7,83 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 394**3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona**

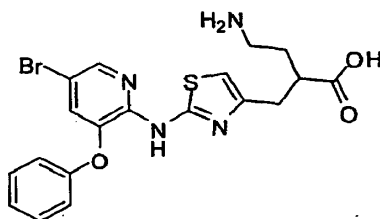
- 5 Preparada según el método de los Ejemplos 391 y 393. RMN de ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 1,70-1,80 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,60-2,74 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,44-3,76 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 7,38-7,50 (m, 6H), 7,76 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 395**Ácido 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-4-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico**

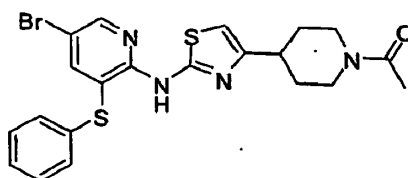
- 10 Se disolvió 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,070 g, 0,128 mmol) (Ejemplo 393, Etapas A-C) en 1 mL de THF y se añadió una disolución 2M de hidróxido sódico (0,963 mL, 1,93 mmol). La disolución resultante se calentó a 55 °C y se agitó durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de 3 mL de una disolución 2M de hidrosulfato potásico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se lavaron con agua, con salmuera, se secaron y se evaporaron para producir el compuesto del título. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,40 (s, 9H), 1,60-1,74 (m, 2H), 2,64-3,08 (m, 5H), 4,65 (bs, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,09-7,43 (m, 7H), 8,14 (s, 1H).
- 15

Ejemplo 396**Ácido 2-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-4-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico**

- 20 Preparado según el método del Ejemplo 395 a partir de 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-2-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 1,64-1,86 (m, 2H), 2,80-3,22 (m, 5H), 4,93 (bs, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,22-7,32 (m, 6H), 7,85 (s, 1H), 8,38 (s, 1H).

Ejemplo 397**Ácido 4-amino-2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)butanoico**

Preparado según el método del Ejemplo 393, Etapa D. RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 1,65-1,79 (m, 2H), 2,74-3,10 (m, 5H), 6,55 (s, 1H), 7,12-7,45 (m, 7H), 8,26 (s, 1H).

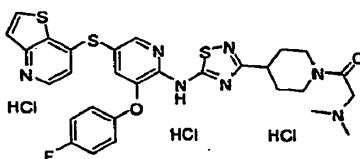
Ejemplo 398**1-(4-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona**

Etapa A: Preparación de 1-acetil-N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida. A una disolución de ácido 1-acetilpiperidin-4-carboxílico (58,50 g, 342 mmol) en diclorometano (700 mL) se añadió di(1H-imidazol-1-il)metanona (58,18 g, 359 mmol). Tras la adición, la mezcla se agitó durante dos horas y se añadió de una sola vez hidrocloreto de N-metoximetanamina (35,00 g, 359 mmol). La mezcla se dejó agitar durante una noche a temperatura ambiente y se añadió lentamente HCl 4M en dioxano (75 mL). La suspensión se agitó durante 30 minutos y después se filtró. El filtrado se lavó dos veces con una disolución de bicarbonato sódico, se secó y se concentró para dar lugar al compuesto del título (59,10 g, 80,72% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 1,1'-(piperidin-1,4-diil)dietanona. Se disolvió 1-acetil-N-metoxi-N-metilpiperidin-4-carboxamida (59,10 g, 276 mmol) en THF (800 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio (110,3 mL, 331 mmol) (3,0 M en dietil éter) y la suspensión blanca resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se detuvo mediante la adición de 300 mL de HCl 2M y el disolvente fue evaporado. La suspensión acuosa resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua y una pequeña cantidad de éter para proporcionar el compuesto del título (38,4 g, 82,2% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 1-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-bromoetanona. Se disolvió 1,1'-(piperidin-1,4-diil)dietanona (38,0 g, 225 mmol) en metanol (700 mL) y se añadió bromo (12,1 mL, 236 mmol). Tras agitar durante 3 horas se eliminó el disolvente. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo, después se distribuyó entre acetato de etilo y carbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó para dar lugar al compuesto del título.

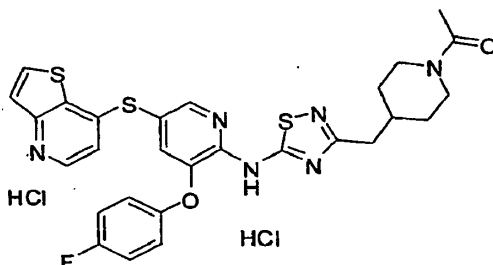
Etapa D: Preparación de 1-(4-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona. Preparada según el método del Ejemplo 7, Etapa E. RMN de ^1H (CDCl $_3$) δ 1,58-1,64 (m, 2H), 1,99-2,11 (m, 5H), 2,64-2,86 (m, 2H), 3,16 (t, 1H), 3,88 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,18-7,32 (m, 5H), 7,92 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).

Ejemplo 399**Trihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona**

Preparado según el método del Ejemplo 198. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,49 (bs, 1H), 9,62 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 4,41-4,22 (m, 3H), 3,66 (d, 1H), 3,28-3,11 (m, 2H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,82 (d, 6H), 2,09 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,65 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 622,2 (M+H-3HCl).

Ejemplo 400

Dihidrocloruro de 1-(4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)etanona



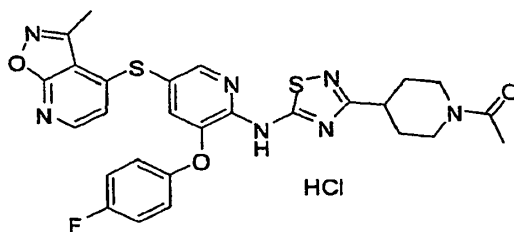
5 Etapa A: Preparación de 4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 127 a partir de 4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (Ejemplo 96, 230 mg, 0,381 mmol).

10 Etapa B: Preparación de trihidrocloruro de 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (52,2 mg, 0,0802 mmol) y una mezcla 1:1 de metanol y CH₂Cl₂ (4 mL). Se añadió HCl 4N en dioxano (2 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El disolvente se eliminó para dar lugar a trihidrocloruro de 3-(4-fluorofenoxi)-N-(3-(piperidin-4-ilmetil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina sin purificar (52,9 mg, 100%).

15 Etapa C: Preparación de dihidrocloruro de 1-(4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)etanona: Preparado según el método del Ejemplo 198. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,46 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,23 (m, 4H), 7,08 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 2,99 (t, 1H), 2,72 (d, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 1,05 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 593,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 401

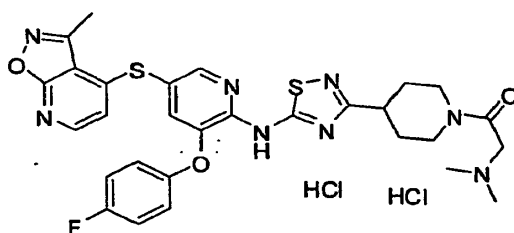
Hidrocloruro de 1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona



25 Preparado según el Ejemplo 400, usando 4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en la Etapa B.. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,48 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,75 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,77 (t, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,02 (m, 5H), 1,74 (m, 1H), 1,60 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 578,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 402

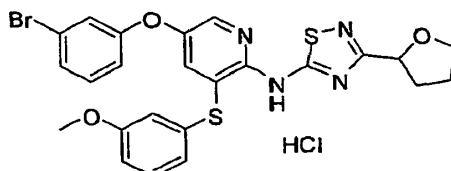
Dihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona



Preparado según el método del Ejemplo 198 usando 3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,44 (bs, 1H), 9,55 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,25 (m, 4H), 6,74 (d, 1H), 4,32 (m, 3H), 3,65 (d, 1H), 3,28-3,10 (m, 2H), 2,97 (t, 1H), 2,82 (d, 6H), 2,70 (s, 3H), 2,10 (d, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,66 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 621,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 403

Hidrocloreto de 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina



10 Etapa A: Preparación de 5-bromo-3-(3-metoxifeniltio)picolinonitrilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 5-bromo-3-nitropicolinonitrilo (300 mg, 1,31 mmol), 3-metoxibencenotiol (0,150 mL, 1,31 mmol) y DMF (12 mL). Se añadió NaH (37,8 mg, 1,58 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 10% en Hexanos) para dar lugar al compuesto del título (345 mg, 81%).

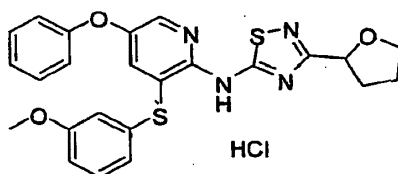
15 Etapa B: Preparación de 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio) picolinonitrilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 5-bromo-3-(3-metoxifeniltio)picolinonitrilo (214 mg, 0,666 mmol), 3-bromofenol (138 mg, 0,800 mmol) y DMF (6 mL). Se añadió NaH (24,0 mg, 0,999 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 10% en Hexanos) para dar lugar al compuesto del título (225 mg, 81,7% de rendimiento).

20 Etapa C: Preparación de ácido 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)picolínico: Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)picolinonitrilo (225 mg, 0,544 mmol), hidróxido potásico (2,5 M, 1,09 mL, 2,72 mmol) y EtOH (5 mL). La reacción se calentó a reflujo durante una noche. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se vertió en agua y se ajustó el pH con HCl 1N a \sim pH=3. La disolución turbia se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (235 mg, 100%) que se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

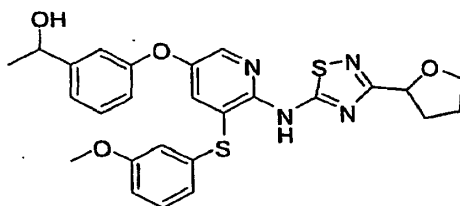
25 Etapa D: Preparación de 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)piridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 mL con 2-metilpropan-2-ol (0,284 mL, 3,26 mmol), ácido 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)picolínico (235 mg, 0,544 mmol), trietilamina (0,0985 mL, 0,707 mmol) y tolueno (5 mL). La reacción se calentó a 100 °C y se añadió gota a gota DPPA (0,118 mL, 0,544 mmol). La reacción se agitó a 100 °C durante 30 minutos tras completar la adición y después se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre CH_2Cl_2 y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) para dar lugar al material protegido por Boc. Este residuo se disolvió en CH_2Cl_2 :metanol 1:1 (4 mL) y se añadió HCl 4N en dioxano (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó y se particionó entre una disolución acuosa de bicarbonato sódico y CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (128 mg, 58,4% de rendimiento).

30 Etapa E: Preparación de 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 183, etapa D.

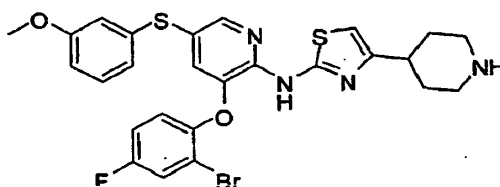
35 Etapa F: Preparación de hidrocloreto de 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina (20 mg, 0,036 mmol) y se disolvió en CH_2Cl_2 (1 mL). Se añadió HCl 2M en éter (0,1 mL, 0,2 mmol) y se eliminó el disolvente para dar lugar al compuesto del título (21 mg, 100%). RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,51 (bs, 1H), 8,40 (d, 1H) 8,36 (bs, 1H), 7,68 (bs, 1H), 7,51-7,18 (m, 5H), 7,10-6,73 (m, 3H), 4,10-3,74 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (m, 4H). Espectro de masas (apci) m/z = 559,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 404**Hydrochloride of 3-(3-methoxyphenylthio)-5-phenoxy-N-(3-(tetrahydrofuran-2-yl)-1,2,4-thiazol-5-yl)pyridin-2-amine**

5 Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)-N-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina (41 mg, 0,074 mmol) y THF (2 mL). La reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió metililitio (0,055 mL, 0,088 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió butililitio (0,035 mL, 0,088 mmol) y se agitó durante 5 minutos. A continuación la reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo al 35% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (36 mg, 95%) tras formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,47 (bs, 1H), 8,30 (bs, 1h), 7,59 (bs, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,88 (m, 3H), 4,04 (t, 1H), 3,90-3,75 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (m, 1H), 2,25 (m, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 479,2$ (M+H-HCl).

Ejemplo 405**1-(3-(5-(3-metoxifeniltio)-6-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iloxi)fenil)etanol**

15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con 5-(3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)-N-(3-(tetrahydrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina (43,3 mg, 0,077 mmol) y THF (2 mL). La reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió metililitio (0,058 mL, 0,093 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió butililitio (0,037 mL, 0,093 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió acetaldehído (0,0086 mL, 0,16 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se vertió en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (de 35 a 100% de acetato de etilo en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (4,5 mg, 11,1% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,26 (bs, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,90 (dd, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 4,89 (q, 1H), 4,15 (t, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 2,34 (q, 2H), 1,47 (d, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 523,2$ (M+H).

Ejemplo 406**3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina**

30 Etapas A- E: Preparación de 1-benzoil-3-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-il)tiourea: Preparado según el Ejemplo 403, Etapas A-D.

35 Etapa F: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-amina (7,4 g, 17,6 mmol), isotiocianato de benzoilo (3,08 mL, 22,8 mmol) y THF (125 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron hexanos (700 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material sólido se decantó para dar lugar a 5,6 g de material en forma de una espuma amarilla. El licor madre se concentró y se resuspendió en hexanos:EtOAc 9:1 (200 mL) para dar lugar a otros 4,7 g de material. Los lotes combinados dieron lugar al compuesto del título (10,3 g, 100%).

Etapa G: Preparación de 1-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-il)tiourea: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 mL con 1-benzoil-3-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-il)tiourea (10,3 g,

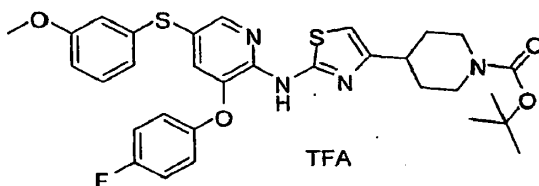
17,6 mmol) y EtOH (125 mL). Se añadió una disolución 3 M de hidróxido sódico (11,7 mL, 35,2 mmol) y se calentó a 50 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 750 mL de agua y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Los sólidos se filtraron para dar lugar al compuesto del título (6,5 g, 76,8% de rendimiento).

- 5 Etapa H: Preparación de 4-(2-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con 1-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-il)tiourea (1,5 g, 3,12 mmol), trietilamina (0,740 mL, 5,31 mmol), 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,15 g, 3,75 mmol) y EtOH (25 mL). La reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 10% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (1,76 g, 82,0% de rendimiento).

- 15 Etapa I: Preparación de 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina: Se cargó un vial de 20 mL con 4-(2-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,145 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL). Se añadió TFA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La reacción se vertió en agua y se diluyó con CH₂Cl₂. Se añadió lentamente Na₂CO₃ sólido para neutralizar el TFA. La capa acuosa se extrajo y se secó para dar lugar al compuesto del título (88 mg, 103% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,16 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,70 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,77 (m, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,62 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 587,2, 589,2 (M+H).

20 Ejemplo 407

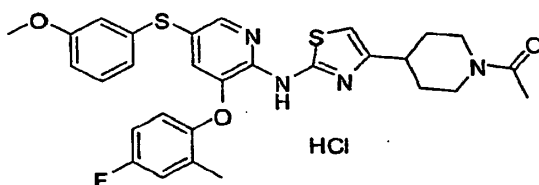
Trifluoroacetato de 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato



- 25 Un matraz de fondo redondo de 10 mL se cargó con 4-(2-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,29 mmol) y THF (3 mL). La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió metililitio (0,22 mL, 0,35 mmol) y se agitó durante 5 minutos. Se añadió butililitio (0,140 mL, 0,35 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos y después de vertió en una disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (1 x 20 mL). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar lugar a una mezcla de productos. El residuo se purificó en una columna de fase inversa (acetonitrilo al 35-100% en agua con un 0,1% de TFA) para dar lugar al compuesto del título (68,3 mg, 33% de rendimiento). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,13 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,04 (m, 4H), 6,85 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,76 (s, 3h), 2,89 (m, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 408

- 35 **Hidrocioruro de 1-(4-(2-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona**



Etapa A: Preparación de trifluoroacetato de 4-(2-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A partir de la mezcla de reacción del Ejemplo 407, se aisló el compuesto del título mediante cromatografía de fase inversa (70 mg, 33% de rendimiento).

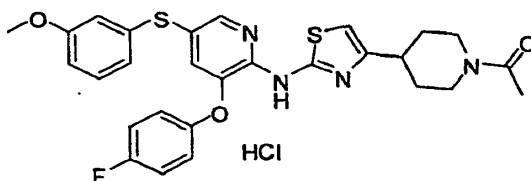
- 40 Etapa B: Preparación de ditrifluoroacetato de N-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 mL con trifluoroacetato de 4-(2-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,097 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL). Se añadió TFA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el disolvente y se secó a alto vacío durante una noche. El material sin purificar se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

45

Etapa C: Preparación de hidrocloreto de 1-(4-(2-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: Se cargó un vial de 20 mL con ditrifluoroacetato de 3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (70 mg, 0,098 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL). Se añadió trietilamina (0,109 mL, 0,78 mmol) seguido de Ac₂O (0,012 mL, 0,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. La reacción se vertió en una disolución acuosa de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (1 x 20 mL). La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 20-40% en hexanos) para dar lugar al compuesto del título (44,8 mg, 76,3% de rendimiento) tras formación de la sal de HCl. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 11,20 (bs, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,77 (m, 2H), 6,71 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,14 (t, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 565,3 (M+H-HCl).

Ejemplo 409

Hidrocloreto de 1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona

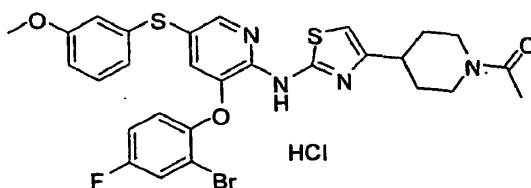


Etapa A: Preparación de ditrifluoroacetato de 3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina: Un matraz de fondo redondo de 10 mL se cargó con 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (68 mg, 0,11 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL). Se añadió TFA (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró y se llevó a la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

Etapa B: Preparación de hidrocloreto de 1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: Preparado según el método del Ejemplo 198. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 11,10 (bs, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,15 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,74 (m, 3H), 4,42 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,13 (t, 1H), 2,85 (t, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,01 (d, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,44 (m, 1H). Espectro de masas (esi) m/z = 551,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 410

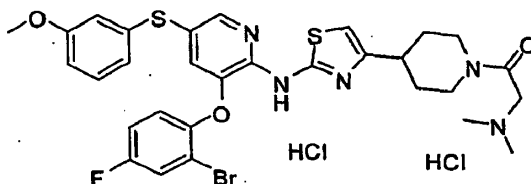
Hidrocloreto de 1-(4-(2-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona



Se cargó un vial de 20 mL con 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (40 mg, 0,068 mmol), trietilamina (0,0190 mL, 0,14 mmol) y CH₂Cl₂ (2 mL). Se añadió Ac₂O (0,008 mL, 0,082 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre CH₂Cl₂ y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (38,2 mg, 84,2% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco tras la formación de sal de HCl. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 11,20 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,43 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 631,4 (M+H-HCl).

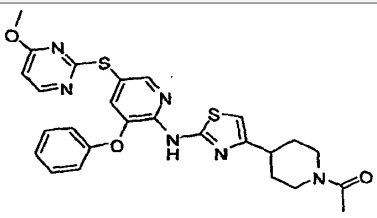
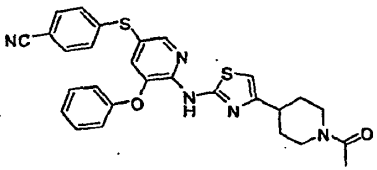
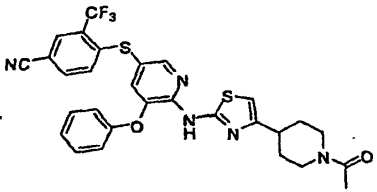
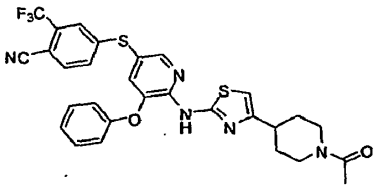
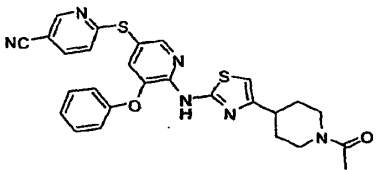
Ejemplo 411

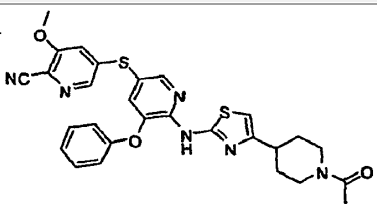
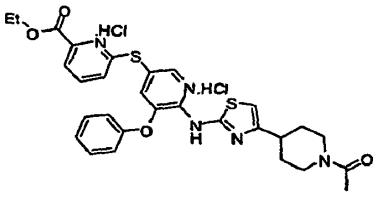
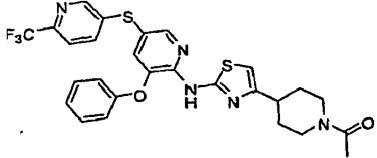
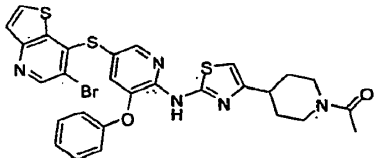
Dihidrocloreto de 1-(4-(2-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxil)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona



- 5 Se cargó un vial de 20 mL con 3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina (40 mg, 0,068 mmol), trietilamina (0,028 mL, 0,20 mmol) y CH_2Cl_2 (2 mL). Se añadió hidrocloreto de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (12,9 mg, 0,0817 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se particionó entre CH_2Cl_2 y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica fue secada con sulfato sódico, filtrada y concentrada. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 15% en EtOAc con un 0,3% de amoníaco) para dar lugar al compuesto del título (35,6 mg, 70,1% de rendimiento) tras formación de la sal de HCl. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,15 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (m, 2H), 4,42 (d, 1H), 4,31 (qd, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,19 (t, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (m, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,52 (m, 1H). Espectro de masas (apci) $m/z = 674,3$ (M+H-2HCl).
- 15 Se prepararon los siguientes compuestos mediante el método del Ejemplo 127.

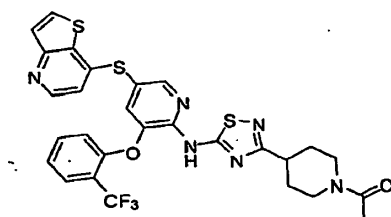
Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
412		1-(4-(2-(5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,23-1,47 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,93 (t, J = 15,5 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,62 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,83 (br s, 1H), 3,12 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 11,44 (s, 1H).
413		1-(4-(2-(5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,40-1,49 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 5H), 2,63 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,85 (br s, 1H), 3,13 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 11,35 (br s, 1H).
414		1-(4-(2-(5-(2-Metiltieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,59-1,70 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 5H), 2,63 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 2,70 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,19 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,66 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,06 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (brs, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
415		1-(4-(2-(5-(4-Metoxipirimidin-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,59-1,70 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 5H), 2,69 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,83-2,89 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,90 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,77 (br s, 1H).
416		4-(6-(4-(1-Acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzonitrilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,59-1,71 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 5H), 2,70 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,91 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,24 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (br s, 1H).
417		4-(6-(4-(1-Acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-3-(trifluorometil)benzonitrilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,64-1,70 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 5H), 2,70 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 3,19 (t, J = 12,9 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,11-7,26 (m, 1H), 7,42 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,88 (br s, 1H).
418		4-(6-(4-(1-Acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,59-1,71 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 5H), 2,70 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,91 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,22-7,25 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,94 Hz, 1H), 8,87 (br s, 1H).
419		6-(6-(4-(1-Acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)nicotinonitrilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,62-1,71 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 5H), 2,70 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,91 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,18 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H), 8,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (br s, 1H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	Datos de RMN
420		5-(6-(4-(1-Acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-3-metoxipicolonitrilo	RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,59-1,71 (m, 2H), 2,03-2,12 (m, 5H), 2,70 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,84-2,90 (m, 1H), 3,18 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,91 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,09 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,11-7,26 (m, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,85 (br s, 1H).
421		Dihidrocloruro de etil 6-(6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)picolinato	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,39-1,48 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 5H), 2,63 (t, J = 12,6 Hz, 1H), 2,84 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,28-4,33 (m, 2H), 4,42 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 11,13 (br s, 1H).
422		1-(4-(2-(3-fenoxi-5-(6-trifluorometil)piridin-3-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,43-1,58 (m, 2H), 1,91-2,00 (m, 5H), 2,63 (t, J = 13,2 Hz, 1H), 2,83 (br s, 1H), 3,13 (t, J = 11,9 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 3H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).
423		1-(4-(2-(5-(6-Bromotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,42-1,46 (m, 1H), 1,55-1,58 (m, 1H), 1,93 (t, J = 16,7 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,63 (t, J = 12,4 Hz, 1H), 2,83 (br s, 1H), 3,12 (t, J = 12,8 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,50 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 11,23 (s, 1H).

Ejemplo 424

1-(4-(5-(5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona



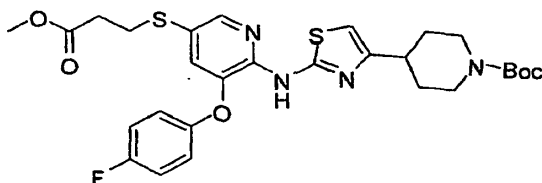
5

Preparado según el método del Ejemplo 355, del Ejemplo 13 y del Ejemplo 127. RMN de ^1H (d_6 DMSO) δ 1,55-1,65 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 5H), 2,77 (t, J = 11,3 Hz, 1H), 3,05-3,10 (m, 1H), 3,20 (t, J = 11,5 Hz, 1H),

3,85 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 12,62 (s, 1H).

Ejemplo 425

- 5 **4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**



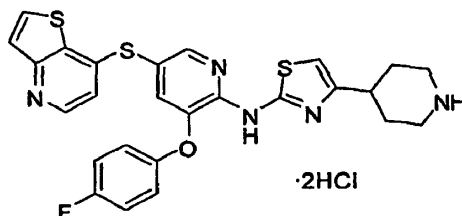
- 10 Etapa A: Preparación de 4-(2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (3,00 g, 8,77 mmol; preparada según el Ejemplo 179, Etapa D), TEA (2,08 mL, 14,9 mmol) y 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,49 g, 11,4 mmol) se llevaron a reflujo en etanol (75 mL) durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró para dar lugar al compuesto del título (3,6 g, 74,7% de rendimiento).

Etapa B: 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 13.

- 15 Etapa C: 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Preparado según el método del Ejemplo 127. RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,21 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,03 (m, 2H), 2,81 (m, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

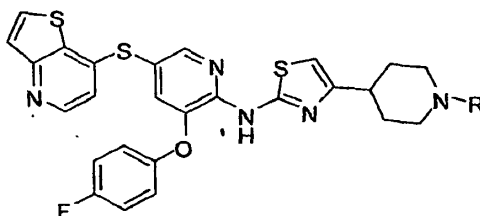
Ejemplo 426

- 20 **Dihidrocloreto de N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina**



Preparado según el método del Ejemplo 271. RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,26 (bs, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26-7,16 (m, 4H), 6,97 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,33 (d, 2H), 3,06-2,86 (m, 3H), 2,13 (d, 2H), 1,80 (m, 2H).

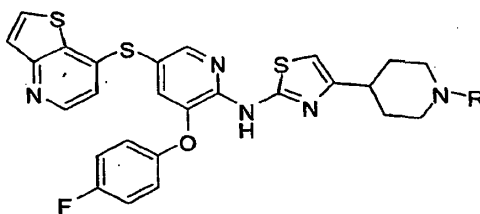
- 25 Los siguientes compuestos también se prepararon según el método del Ejemplo 272.



Ejemplo	R	Nombre	Datos de RMN
427		Hidrocloreto de 1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 11,21 (bs, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,25-7,14 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,33 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,13 (t, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,64 (t, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).

Ejemplo	R	Nombre	Datos de RMN
428		Acetato de 2-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-2-oxoetilo	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,24 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,26-7,14 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,79 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,12 (t, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,96 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,49 (m, 1H).
429		Hidrocloruro de 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,61 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 7,11 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,04 (d, 2H), 2,85 (m, 3H), 1,94 (d, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,19 (d, 6H).
430		Dihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 9,60 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,45-4,28 (m, 3H), 3,67 (d, 2H), 3,18 (t, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,82 (d, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,50 (m, 1H)
431		Hidrocloruro de N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-2-amina	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,57 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,64 (d, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,84 (t, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,08 (d, 2H), 1,66 (m, 2H)

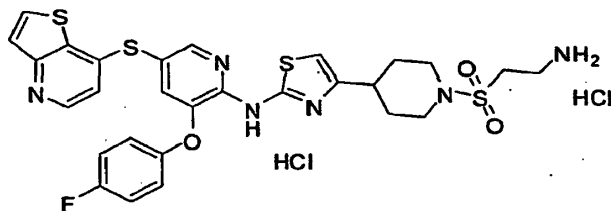
También se prepararon los siguientes compuestos según el método del Ejemplo 282.



Ejemplo	R	Nombre	Datos de RMN
432		N-(1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)acetamida	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,60 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,15 (t, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,63-1,40 (m, 2H), 1,15 (t, 3H).
433		Hidrocloruro de N-(2-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)acetamida	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,26-7,16 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,01-3,84 (m, 3H), 3,12 (t, 1H), 2,88 (t, 1H), 2,71 (t, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,47 (m, 1H).

Ejemplo 434

Dihidrocloreto de 4-(1-(2-aminoetil sulfonil)piperidin-4-il)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina

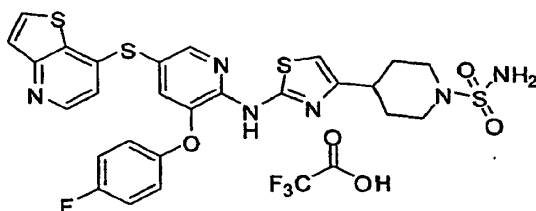


- 5 Etapa A: Preparación de 2-(2-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-ilsulfonil)etil)isoindolin-1,3-diona: Preparada según el método del Ejemplo 288, Etapa A.

- Etapa B: Preparación de dihidrocloreto de 4-(1-(2-aminoetil sulfonil)piperidin-4-il)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina: Preparado según el método del Ejemplo 288, Etapa B, usando monohidrato de hidrazina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,58 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,15 (bs, 2H), 8,07 (bs, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 7,07 (d, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,43 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,08 (d, 2H), 1,65 (m, 2H).
- 10

Ejemplo 435

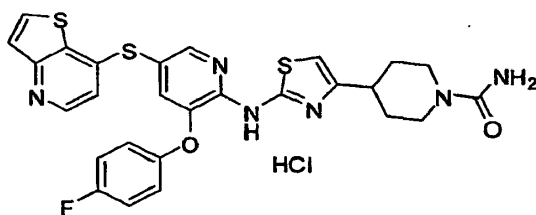
2,2,2-Trifluoroacetato de 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-sulfonamida



- 15 Preparado según el método del Ejemplo 287 a partir de 3-(4-fluorofenoxi)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,22 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,26-7,14 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (s, 2H), 3,53 (d, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 436

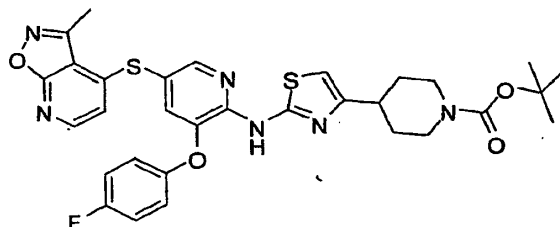
Hidrocloreto de 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxamida



- 25 Preparado según el método del Ejemplo 280 a partir de 3-(4-fluorofenoxi)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,62 (d, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,27-7,18 (m, 4H), 7,14 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,01 (d, 2H), 2,78 (m, 3H), 1,88 (d, 2H), 1,50 (m, 2H).

Ejemplo 437

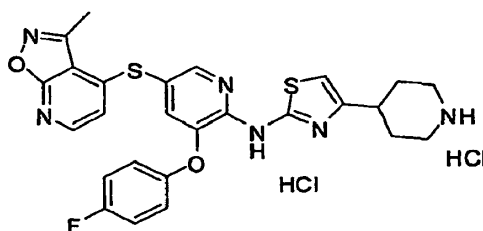
4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 Preparado según el método del Ejemplo 127 a partir de 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,25 (bs, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,27-7,21 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,02 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,94 (d, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

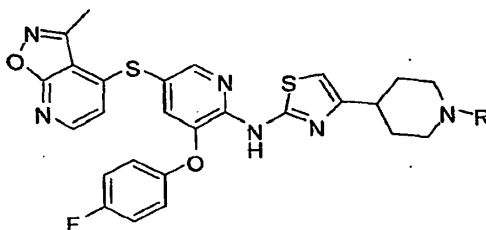
Ejemplo 438

- 10 Dihidrocloruro de N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-y3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina

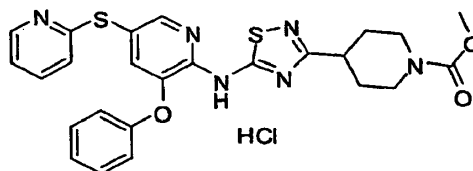


- 15 Preparado según el método del Ejemplo 271 a partir de 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,88 (m, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,29-7,10 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 3,33 (d, 2H), 3,06-2,85 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,14 (d, 2H), 1,81 (m, 2H).

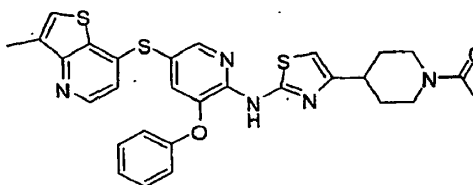
Los siguientes compuestos se prepararon también según el procedimiento del Ejemplo 272.



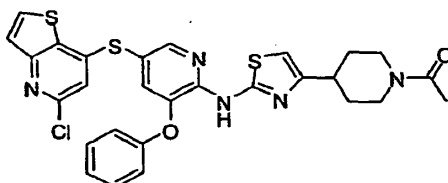
Ejemplo	R	Nombre	Datos de RMN
439		Hidrocloruro de 1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,28 (bs, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27-7,19 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,14 (t, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).
440		Dihidrocloruro de 2-(dimetilamino)-1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 11,23 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,28-7,19 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,66 (d, 1H), 3,19 (t, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (d, 6H), 2,69 (s, 3H), 2,04 (d, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,51 (m, 1H)

Ejemplo 441**Hidrocloreto de 4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo**

- 5 Preparado según el método del Ejemplo 272 a partir de 3-fenoxi-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina. RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 12,33 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,37 (m, 1H), 7,66 (dt, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,21-7,11 (m, 5H), 3,98 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,01 (m, 3H), 1,99 (d, 2H), 1,65 (m, 2H).

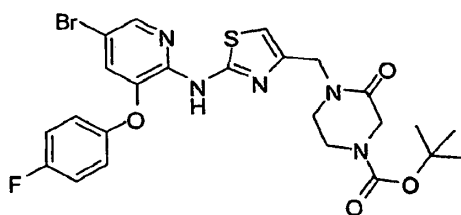
Ejemplo 442**1-(4-(2-(5-(3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona**

- 10 Etapa A: ácido 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxílico: Se agitó 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (4,67 g, 27,3 mmol) y NaOH (2N en H_2O , 68 mL, 136 mmol) a 100 °C durante 1 hora. La disolución se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH = 5 mediante la adición de una disolución concentrada de HCl para formar un precipitado. La disolución se filtró y el sólido se secó a vacío para dar lugar al compuesto del título (2,8 g, 65%).
- 15 Etapa B: 4-metiltiofen-3-amina: se agitó ácido 3-amino-4-metiltiofeno-2-carboxílico (5,64 g, 36 mmol) en HCl (6N en H_2O , 30 mL, 179 mmol) a 50 °C durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de NaHCO_3 sólido. La disolución se extrajo con diclorometano (2 veces), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar lugar al compuesto del título (3,8 g, 94% de rendimiento).
- 20 Etapa C: 2,2-dimetil-5-((4-metiltiofen-3-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona: Se calentó una disolución agitada de 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (4,85 g, 34 mmol) en trimetoximetano (37 mL, 337 mmol) a 90 °C en atmósfera de nitrógeno. Tras 2 horas, se añadió una disolución de 4-metiltiofen-3-amina (3,81 g, 34 mmol) (como una disolución en trimetoximetano (37 mL, 337 mmol)). La reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró. El material se puso en el refrigerador, donde se solidificó tras dos días para obtener el compuesto del título (9 g, cuantitativo).
- 25 Etapa D: 3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ol: Se calentó una disolución de Dowtherm A (7 mL) en un baño de aceite a 235 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 2,2-dimetil-5-((4-metiltiofen-3-ilamino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (5,0 g, 19 mmol) en porciones a lo largo de un periodo de 20 minutos. Tras añadir la última porción, la disolución se agitó a 235 °C durante otros 5 minutos. La disolución se retiró del baño de aceite y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Con el enfriamiento, el producto precipitó en la disolución. Se añadió dietil éter y el sólido se filtró y se secó para dar
- 30 lugar al compuesto del título (3,2 g) quedando cantidades residuales de Dowtherm A.
- Etapa E: 7-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridina: Se cargó oxiclورو de fósforo (2,2 mL, 24 mmol) en 1,2-dicloroetano (12 mL) con 3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-ol (2,0 g, 12 mmol). La reacción se agitó durante una noche a reflujo en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió y se concentró. Se añadió disolución saturada de NaHCO_3 para neutralizar el residuo. La mezcla bifásica fue extraída con diclorometano, se secó y se concentró. Una cromatografía flash (EtOAc al 15%/hexanos) dio lugar al compuesto del título (1,23 g, 55%).
- 35 Etapa F: 1-(4-(2-(5-(3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: Se disolvió 7-cloro-3-metiltieno[3,2-b]piridina (0,072 g, 0,39 mmol) y metil 3-(6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (0,20 g, 0,39 mmol) en DMSO (3 mL). La disolución se desgaseificó durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió KOtBu (0,13 g, 1,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras dos horas. La disolución se detuvo mediante la adición de agua, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró. Una cromatografía flash dio lugar al compuesto del título (0,100 g, 44% de rendimiento). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 - 1,72 (m, 2H), 2,03 - 2,09 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,66 - 2,73 (m, 1H), 2,83 - 2,90 (m, 1H), 3,15 - 3,22 (m, 1H), 3,88 - 3,94 (m, 1H), 4,70 - 4,73 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 3H), 8,30 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,84 (bs, 1H).
- 40

Ejemplo 443**1-(4-(2-(5-(5-clorotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona**

5 Etapas A y B: tiofen-3-amina: Preparada según el método del Ejemplo 442, Etapas A y B, usando 3-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo como material de partida.

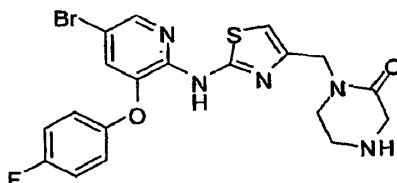
10 Etapas C y D: 1-(4-(2-(5-(5-clorotieno-[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: Preparada según el método del Ejemplo 442, Etapas E y F. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,60 - 1,73 (m, 2H), 2,05 - 2,10 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,66 (t, 1H), 2,85 - 2,91 (m, 1H), 3,17 (t, 1H), 3,91 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 444**Preparación de 4-((2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

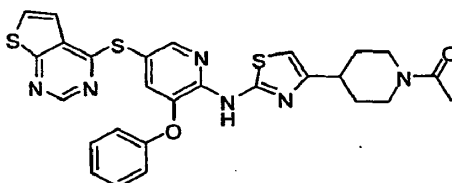
15 Etapa A: Preparación de 4-(3-cloro-2-hidroxipropil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 50 mL con agitador magnético se disolvió 4-Boc-piperazinona (5,08 g, 25,4 mmol) en THF (100 mL) y se enfrió a -78°C . Entonces se añadió butillitio (1,6 M en hexanos) (15,9 mL, 25,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C . Se añadió lentamente etereato de trifluoruro de boro (3,19 mL, 25,4 mmol) y después epíclorhidrina (1,99 mL, 25,4 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C y después se dejó calentar y se agitó durante una noche. La reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de cloruro de amonio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos se lavaron con salmuera y se evaporaron. Se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 3%/CH₂Cl₂ para dar lugar al compuesto del título (3,34 g, 45% de rendimiento).

25 Etapa B: Preparación de 4-(3-cloro-2-oxopropil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 125 mL equipado con un agitador magnético se disolvió 4-(3-cloro-2-hidroxipropil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,30 g, 11,3 mmol) en acetonitrilo (10 mL) y se añadió periodinano de Dess-Martin (5,26 g, 12,4 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con bicarbonato sódico y salmuera, se secó y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía de columna y eluyendo con MeOH al 3%/CH₂Cl₂ para dar lugar al compuesto del título (0,600 g, 18,31% de rendimiento).

30 Etapa C: Preparación de 4-((2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo. En un vial de centelleo de 20 mL equipado con un agitador magnético se suspendió 1-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,25 g, 0,73 mmol) en etanol (5 mL) y se añadió 4-(3-cloro-2-oxopropil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,32 g, 1,10 mmol) seguido de DIEA (0,22 mL, 1,28 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó durante 3 horas. Después se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato sódico, con salmuera, se secó y se evaporó. Se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50-100%/hexano para dar lugar al compuesto del título (0,106 g, 25,1% de rendimiento). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 1,41 (s, 9H), 2,79-3,42 (m, 6H), 6,55 (s, 2H), 7,03-7,12 (m, 4H), 8,12 (s, 1H), 8,95 (bs, 1H).

Ejemplo 445**Preparación de 1-((2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperazin-2-ona**

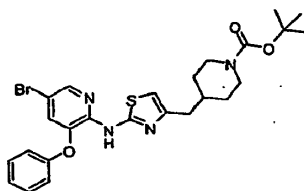
En un vial de centelleo de 20 mL equipado con un agitador magnético se disolvió 4-((2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-3-oxopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,020 g, 0,035 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂ y se añadió HCl 4M en dioxano (0,50 mL, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas, se diluyó con 5 mL de éter y el disolvente se eliminó decantando. El residuo se secó para proporcionar el compuesto del título (0,012 g, 73% de rendimiento). RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 3,25-3,78 (m, 6H), 6,99 (s, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 8,23 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,24 (s, 2H),

Ejemplo 446**1-(4-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona**

Etapa A: tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona: Se cargó 2-aminotieno-3-carboxilato de metilo (10 g, 64 mmol) con formamida (50 mL). La reacción se calentó a 190 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La disolución se enfrió a temperatura ambiente. Se vertió la suspensión en 125 mL de agua y se extrajo con una mezcla de cloroformo:alcohol isopropílico (2 veces). La disolución se concentró y se trituró para dar lugar al compuesto del título (2,25 g, 23%).

Etapa B: 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina: se diluyó tieno[2,3-d]pirimidin-4(3H)-ona (1,2 g, 7,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL). Se añadió oxiclورو de fósforo (1,4 mL, 15,7 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. Se añadió un equivalente adicional de oxiclورو de fósforo (0,7 mL, 7,9 mmol) y la disolución se continuó agitando durante 4 horas. La disolución se enfrió, se concentró y se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃. El material se extrajo con una mezcla de cloroformo:alcohol isopropílico y la capa orgánica se separó y se concentró. Una cromatografía flash dio lugar al compuesto del título (0,39 g, 29%).

Etapa C: 1-(4-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona: Se disolvió 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (0,050 g, 0,29 mmol) y metil 3-(6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato (0,15 g, 0,29 mmol) en DMSO (3 mL). La disolución se desgasificó durante 15 minutos. Se añadió KOtBu (0,098 g, 0,88 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La disolución se detuvo mediante la adición de agua, se extrajo con diclorometano, se secó y se concentró. Una cromatografía flash dio lugar al compuesto del título (0,075 g, 46%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,60 - 1,72 (m, 2H), 2,08 - 2,15 (m, 2H), 2,11 (m, 3H), 2,65 - 2,75 (m, 1H), 2,82 - 2,93 (m, 1H), 3,15 - 3,24 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,27 - 7,29 (m, 1H), 7,36 - 7,42 (m, 3H), 7,53 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

Ejemplo 447**4-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Etapa A: Preparación de 4-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se añadieron secuencialmente hidrocloreto de N-metoximetanamina (2,61 g, 26,7 mmol), hidrocloreto de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (5,91 g, 30,8 mmol), hidrato de 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (4,72 g, 30,8 mmol)

y trietilamina (11,5 mL, 82,2 mmol) a una disolución de ácido 2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)acético (5,00 g, 20,6 mmol) en cloruro de metileno (150 mL) a 0 °C. Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, y se particionó entre acetato de etilo y HCl 2N. Se volvió a lavar la capa orgánica con HCl 2N, dos veces con NaOH 2N, con salmuera, se secó y se concentró para dar lugar al compuesto del título (5,93 g, 101% de rendimiento) en la forma de un aceite viscoso incoloro.

Etapa B: Preparación de terc-butil 4-(2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio 3,0 M en THF (8,63 mL, 25,9 mmol) a una disolución de 4-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,93 g, 20,7 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. Se particionó entre éter y HCl 2N, se lavó la capa orgánica dos veces con agua, con salmuera, se secó y se concentró para dar lugar al compuesto del título (4,95 g, 99,1% de rendimiento) en la forma de un aceite transparente.

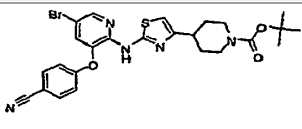
Etapa C: Preparación de 4-(2-(trimetilsililo)alil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución enfriada (-78 °C) de LDA (12,3 mL, 24,6 mmol) en THF (50 mL) se añadió gota a gota a lo largo de 40 minutos una disolución de 4-(2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,95 g, 20,5 mmol) en THF (20 mL). Tras otros 25 minutos, se añadió gota a gota clorotrimetilsilano (5,21 mL, 41,0 mmol) a lo largo de 20 minutos. Tras agitar durante una hora, la reacción se vertió en una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con éter (2 x 400 mL). Las capas de éter combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar lugar al compuesto del título (6,95 g, 108% de rendimiento) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

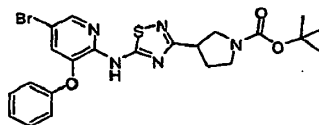
Etapa D: Preparación de 4-(3-bromo-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de 4-(2-(trimetilsililo)alil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,43 g, 20,5 mmol) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió bicarbonato sódico (2,58 g, 30,7 mmol) seguido de 1-bromopirrolidin-2,5-diona (3,65 g, 20,5 mmol). Se calentó a temperatura ambiente y se agitó 90 minutos. Se particionó entre éter (150 mL) y una disolución saturada de bicarbonato sódico. La capa acuosa se volvió a reextraer con éter (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato, con salmuera, se secaron y se concentraron para dar lugar al compuesto del título (7,2 g, 110% de rendimiento) en forma de aceite amarillo. La pureza fue del 85% siendo la principal impureza succinimida. El material sin purificar se usó en la siguiente etapa.

Etapa E: Preparación de 4-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: Se calentó una mezcla de 4-(3-bromo-2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, 4,32 mmol), 1-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiourea (1,0 g, 3,08 mmol), trietilamina (0,731 mL, 5,24 mmol) y etanol (50 mL) a reflujo durante una noche. Se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:1 para dar lugar al compuesto del título (1,54 g, 92%) en forma de polvo blanco: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,56 (d, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,15 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del ácido carboxílico apropiado según el procedimiento del Ejemplo 447.

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
448		3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,06-7,11 (m, 3H), 6,53 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,84-2,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,72 (m, 3H), 1,45 (s, 9H).
449		3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 10,93 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,36-7,41 (m, 3H), 7,17 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,23-3,40 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

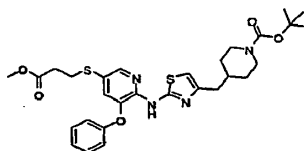
Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
450		4-(2-(5-bromo-3-(4-cianofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,45 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 2,69-2,87 (m, 3H), 1,97 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 451**3-(5-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo**

- 5 Se cargó un matraz de 40 mL con 3-(cloro(metilsulfonil-oxiimino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,60 g, 4,90 mmol) y acetonitrilo (25 mL). Se añadió piridina (1,22 mL, 15,1 mmol) e isotiocianato sódico (0,398 g, 4,90 mmol) y se calentó a 40 °C durante 45 minutos. Se añadió 5-bromo-3-fenoxipiridin-2-amina (1,00 g, 3,77 mmol) y se calentó a 60 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:1 para dar lugar a 3-(5-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de sólido amarillento/blanquecino. RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 12,21 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 3,42-3,63 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 2,02-2,21 (m, 3H), 1,35 (s, 9H).

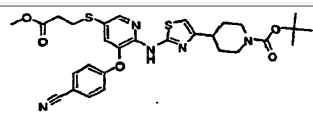
Ejemplo 452

- 15 **terc-butil 4-((2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

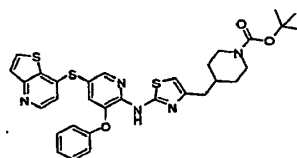


- 20 Se purgó con nitrógeno la atmosfera por encima de una mezcla de 4-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,52 g, 2,79 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,971 mL, 5,57 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,161 g, 0,279 mmol) y dioxano (25 mL). Se añadió metil 3-mercaptopropanoato (0,332 mL, 3,07 mmol) y Pd₂dba₃ (0,128 g, 0,139 mmol) y la reacción se calentó a 95 °C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano: acetato de etilo 3:2 para dar lugar al compuesto del título (1,54 g, 94,5% de rendimiento) en forma de un sólido blanco viscoso: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,56 (d, 2H), 2,55 (t, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,16 (m, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del bromuro apropiado según el procedimiento del Ejemplo 452.

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
453		4-(2-(3-(4-cianofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,47 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,04 (t, 2H), 2,71-2,85 (m, 3H), 2,59 (t, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
454		3-(5-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 9,02 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 3,82 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,54-3,67 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,04 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,22-2,35 (m, 3H), 1,46 (s, 9H).
455		3-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 2,76-2,90 (m, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,09 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).
456		3-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,54 (s, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 457**4-((2-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

5

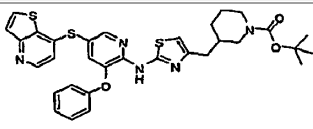
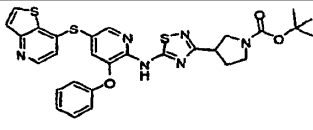
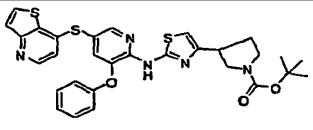
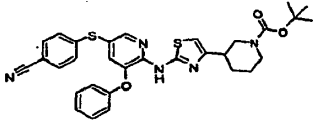
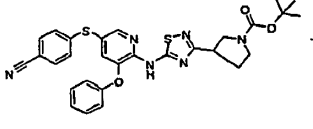
Se añadió 2-metilpropan-2-olate potásico (0,443 g, 3,95 mmol) a una disolución de 7-clorotieno[3,2-b]piridina (0,268 g, 1,58 mmol) y 4-((2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,77 g, 1,32 mmol) en DMSO (8 mL). La reacción se agitó durante dos horas y después se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se particionó entre acetato de etilo y cloruro amónico saturado. Se lavó la capa orgánica dos veces con agua y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 1:1. El componente principal activo en UV con un R_f de 0,3 se recogió y se concentró para dar lugar al compuesto del título (0,810 g, 97,4% de rendimiento) en la forma de un polvo blanco: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,16 (m, 2H).

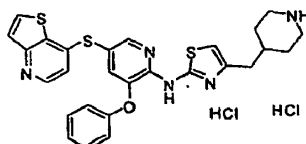
10

15

Usando el procedimiento del Ejemplo 457, se prepararon los siguientes compuestos a partir del tiopropionato y el electrófilo apropiados.

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
458		4-((2-(5-(4-cianofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,04-7,13 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 4,08 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,59 (d, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,17 (m, 2H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
459		3-((2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).
460		3-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 9,21 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 3,41-3,87 (m, 4H), 2,23-2,35 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,27 (m, 2H).
461		3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,87 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,47 (s, 7H).
462		3-(2-(5-(4-cianofenil)tiazol-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,05-7,13 (m, 5H), 6,58 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).
463		3-(5-(5-(4-cianofenil)tiazol-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 9,19 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,24-2,35 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 464**Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-ilmetil)tiazol-2-amina**

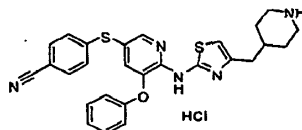
- 5 Se añadió HCl 4N en dioxano (3,0 mL, 12,0 mmol) a una disolución de 4-((2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,790 g, 1,25 mmol) en diclorometano (4 mL) y metanol (4 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró, se trituró con hexanos, se filtró para dar lugar al compuesto del título (0,745 g, 98,5% de rendimiento) en forma de un polvo amarillo: RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 9,13 (m, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,16-7,23 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,60 (d, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,45 (m, 2H).
- 10

Usando el procedimiento del Ejemplo 464, se prepararon los siguientes compuestos a partir de la amina cíclica protegida con Boc apropiada.

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
465		Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-3-il)tiazol-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,48 (m, 1H), 9,31 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,16-7,25 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 2H), 1,67 (m, 1H).
466		Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,48 (m, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,16-7,20 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,21 (m, 1H).
467		Dihidrocloruro de N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(pirrolidin-3-il)tiazol-2-amina	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,61 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,16-7,20 (m, 3H), 3,19-3,60 (m, 5H), 2,30 (m, 1H), 2,06 (m, 1H).

Ejemplo 468

5 Dihidrocloruro de 4-(5-fenoxi-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)tiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzocitrilo



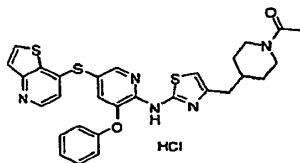
10 Sé añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 mL, 51,9 mmol) a una disolución de 4-((2-(5-(4-cianofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,600 g, 1,00 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se particionó entre acetato de etilo y NaOH 2N. Se lavó la capa orgánica con agua, con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en éter (5 mL) y se añadió HCl 2N en éter. Se filtró, se lavó con hexanos, se filtró para dar lugar a dihidrocloruro de 4-(5-fenoxi-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)tiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzocitrilo (0,454 g, 79,3% de rendimiento) en forma de polvo blanco: RMN de ¹H (d₆-DMSO) δ 8,94 (m, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,10-7,26 (m, 5H), 7,83 (s, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,58 (d, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,39 (m, 2H).

15 Usando el procedimiento del Ejemplo 468 se prepararon los siguientes compuestos a partir del Boc-carbamato apropiado.

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
469		Dihidrocloruro de 4-(5-fenoxi-6-(3-(pirrolidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iltio)benzocitrilo	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,40 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), (s, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).
470		Dihidrocloruro de 4-(5-fenoxi-6-(3-(piperidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iltio)benzocitrilo	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 9,23 (m, 1H), 9,10 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (d, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,72-1,90 (m, 2H), 1,65 (m, 1H).

Ejemplo 471

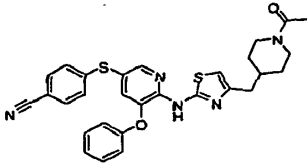
1-(4-((2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-il)etanona

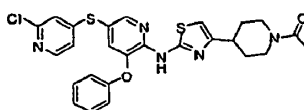


- 5 Se añadió anhídrido acético (0,0169 g, 0,165 mmol) a una mezcla de dihidrocloruro de 3-fenoxi-N-(4-(piperidin-4-ilmetil)tiazol-2-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina (0,100 g, 0,165 mmol), trietilamina (0,0837 g, 0,827 mmol) y THF (5 mL) a 0 °C. Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se particionó entre acetato de etilo y NaOH 2N, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (2 mL) y se añadió HCl 1N en éter. Se diluyó en hexanos y se concentró, se añadieron hexanos nuevamente y se concentró para dar lugar al compuesto del título (mezcla de rotámeros; 0,092 g, 91,2% de rendimiento) en forma de polvo amarillo claro: RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,65 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,15-7,20 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 0,95-4,36 (m, 11H), 1,97 (s, 3H).

Usando el procedimiento del Ejemplo 471, se prepararon los siguientes compuestos a partir de la amina apropiada.

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ^1H
472		1-(3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona	(Mezcla de rotámeros) RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,66 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,58 (bs, 1H), 1,35-4,63 (m, 9H), 2,02 (s, 3H).
473		1-(3-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona	(Mezcla de rotámeros) RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,59 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,10-7,20 (m, 5H), 2,10-3,93 (m, 7H), 1,96 (s, 3H).
474		1-(3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-il)etanona	(Mezcla de rotámeros) RMN de ^1H (d_6 -DMSO) δ 8,47 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 2,12-3,97 (m, 7H), 1,98 (s, 3H).
475		4-(6-(4-(1-acetilpiperidin-3-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzonitrilo	(Mezcla de rotámeros) RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,83 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,05-7,59 (m, 9H), 6,56 (s, 1H), 2,63-4,70 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,73-2,20 (m, 3H).
476		4-(6-(3-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzonitrilo	(Mezcla de rotámeros) RMN de ^1H (CDCl_3) δ 9,16 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,06-7,53 (m, 9H), 2,29-3,99 (m, 7H), 2,08 (s, 3H).

Ejemplo	Estructura	Nombre	RMN de ¹ H
477		4-(6-(4-((1-acetilpiperidin-4-il)metil)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzonitrilo E20018-397	RMN de ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 11,07 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,04-7,37 (m, 8H), 6,65 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,45 (d, 2H), 2,41 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,85 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 0,89-1,10 (m, 2H).

Ejemplo 478**1-(4-(2-(5-(2-cloropiridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanon**

- 5 Usando el procedimiento del Ejemplo 16 se preparó el compuesto del título: RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,03-2,11 (m, 2H), 1,60-1,71 (m, 2H).

Ejemplo A**Ensayos *In Vitro* de glucoquinasa**

- 10 La eficacia *in vitro* de los activadores de glucoquinasa de la presente invención fue evaluada en dos ensayos separados: un ensayo EC₅₀ para evaluar la potencia de cada compuesto a una concentración fija, fisiológicamente relevante, de glucosa, y un ensayo de glucosa S_{0,5} a una concentración fija, próxima a saturación (si es posible), para evaluar su efecto sobre la V_m y la S_{0,5} para glucosa. Para cada uno de estos ensayos, se estimó la actividad de glucoquinasa monitorizando el aumento de la absorbancia a 340 nm en un sistema de ensayo acoplado que
- 15 contenía NAD⁺ y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Los ensayos fueron llevados a cabo a 30 °C usando un lector de placas de absorbancia controlado termostáticamente (Spectramax 340PC, Molecular Devices Corp.) y placas transparentes de poliestireno de fondo plano de 96 pocillos (Costar 3695, Corning). Cada mezcla de ensayo de 50-μL contenía K⁺MOPS 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 2 mM, KCl 50 mM, Triton X-100 al 0,01%, DMSO al 2%, DTT 1 mM, ATP 1 mM, NAD⁺ 1 mM, 5 U/mL de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, aproximadamente 5 nM de glucoquinasa humana y (dependiendo del ensayo) concentraciones variables de glucosa y del compuesto evaluado. Se monitorizó
- 20 la absorbancia a 340 nm cinéticamente a lo largo de un periodo de 5 minutos (10 s/ciclo), y se estimaron las velocidades a partir de las pendientes de ajustes lineales de los datos experimentales.

Ensayo de glucoquinasa EC₅₀:

- 25 Para este ensayo, se fijó la concentración de glucosa en 5 mM, mientras que el control o el compuesto evaluado se varió a lo largo de 10 puntos, en series de dilución a un tercio y osciló típicamente entre una dosis alta de 50 μM hasta una dosis baja de aproximadamente 2,5 nM. Se aplicó un modelo logístico estándar de cuatro parámetros (Ecuación 1) para ajustar los datos experimentales (velocidad frente a concentración de compuesto):

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

- 30 donde x es la concentración de compuesto, y es la velocidad estimada, A y B son las asíntotas inferior y superior, respectivamente, C es la EC₅₀ y D es la pendiente de Hill. La EC₅₀ se define como el punto medio o punto de inflexión entre las asíntotas superior e inferior.

Se ha observado que los ejemplos de compuestos de la presente invención tienen una EC₅₀ en el intervalo de 6 a 50.000 nM en el ensayo descrito anteriormente. Se ha observado que determinados ejemplos de compuestos de la presente invención tienen una EC₅₀ en el rango de 3 nM a 5000 nM.

- 35 **Ensayo de glucosa S_{0,5}:**

Para este ensayo, se fijó la concentración del control o del compuesto evaluado en un valor de saturación o próximo a la concentración de saturación, si es posible, típicamente 50 μM, mientras que se varió la concentración de

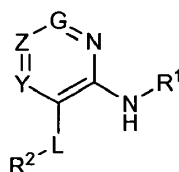
5 glucosa a lo largo de series de dilución a la mitad de 10 puntos, que oscilan entre 80 y aproximadamente 0,16 mM. Se usó el mismo modelo logístico de cuatro parámetros para el ensayo EC_{50} (Ecuación 1) para estimar los parámetros cinéticos relevantes. En este ensayo, las definiciones de las variables y los parámetros son similares excepto que x representa la concentración de glucosa, B es la velocidad en condiciones de saturación de glucosa (V_m), C es la $S_{0,5}$ para glucosa (la concentración de glucosa a $V_m/2$) y D es el coeficiente de Hill.

Se ha observado que los ejemplos de compuestos de la presente invención tienen una $S_{0,5}$ de entre 0,3 y 5 mM en el ensayo descrito anteriormente.

10 La descripción precedente se considera ilustrativa solo de los principios de la invención. Adicionalmente, puesto que para el especialista en la técnica serán fácilmente evidentes numerosas modificaciones y cambios, no se desea limitar la invención a la construcción y al proceso exactos mostrados en la anterior descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de la Fórmula



I

y sus sales, donde:

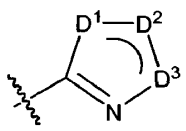
5 L es O, S, C(=O) ó CHR¹⁴;

Y es N ó CR⁴;

Z es N ó CR³, donde al menos uno de G o Z no es N;

G es N ó CR¹¹;

R¹ es un anillo de heteroarilo representado por la fórmula



10

D¹ es S, O ó N;

D² es N ó CR¹²;

D³ es S, O ó CR¹³;

15

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, O(CH₂)_nC(=O)OR⁶, O(CH₂)_nC(=O)NR⁶R⁷, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶ y S(O)₂R⁶, y donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, V_n-cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸ y V_n-S(O)₂R⁸;

20

25

R³ es H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, OC(=O)NR⁶R⁷, OC(=S)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ ó S(O)₂NR⁶R⁷, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸ y V_n-S(O)₂NR⁸R⁹;

30

R⁴ es H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CHF₂ ó CH₂F;

35

R⁶ y R⁷ son de manera independiente H, alquilo C₁-C₁₂, alquenilo C₂-C₁₂, alquinilo C₂-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo o V_n-heteroarilo, donde dichas porciones de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado [sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo 1-6C), alquilo-(1-6C) o (alquilo 1-6C)OH], V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸, V_n-S(O)₂NR⁸R⁹ y (alquilo-C₁-C₆)OH;

40

o R^6 y R^7 junto a los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de forma independiente entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, $V_n-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 y alquinilo C_2-C_6 ;

R^8 , R^9 y R^{10} son de manera independiente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado o parcialmente insaturado, arilo o heteroarilo, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a , $V_n-NR^aR^b$, $V_n-C(=O)OR^a$, $V_n-C(=O)NR^aR^b$ y $V_n-NR^aC(=O)R^b$,

o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a y V_n-CN ,

o R_9 y R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de forma independiente entre N, O ó S, donde dicho anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-OR^a y V^n-CN ;

R^{11} es H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , OH, O-(alquilo C_1-C_4) ó NH_2 ;

R^{12} y R^{13} son de forma independiente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado o parcialmente insaturado, CH_2 -heterociclilo, arilo, heteroarilo, (1-3C alquil)heteroarilo, $(CH_2)_n(CR^xR^y)C(O)NR^8R^9$, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$, $S(O)_2R^6$, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , $-V_n-OR^8$, $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, $C(O)$ (alquilo C_1-C_6), $C(O)$ -heterociclo [sustituido opcionalmente con O-(alquilo C_1-C_6)], SR^a , SO_2R^f , $SO_2NR^cR^e$, $C(O)$ (alquilo C_1-C_6) NR^cR^d , $C(O)$ (alquilo C_1-C_6) OR^c , $C(O)CH_2C(O)$ (alquilo C_1-C_6), $C(=O)CHR^9NHC(=O)$ (alquilo C_1-C_6), $C(=O)CH_2OC(=O)$ (alquilo C_1-C_6), alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado o parcialmente saturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo, donde dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más oxo,

o R^{12} y R^{13} junto a los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde dicho anillo carbocíclico y heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado o parcialmente saturado, arilo, heteroarilo, oxo, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, OR^6 , $C(=O)R^6$, $C(=O)OR^6$, $OC(=O)R^6$, $C(=O)NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6C(=O)R^7$, SR^6 , $S(O)R^6$, $S(O)_2R^6$ y $SO_2NR^6R^7$, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F , V_n-Cl , V_n-Br , V_n-I , V_n-CF_3 , V_n-CN , V_n-OR^8 , $V_n-C(=O)OR^8$, $V_n-OC(=O)R^8$, $V_n-C(=O)NR^8R^9$, $V_n-NR^8R^9$, $V_n-NR^8C(=O)R^9$, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C_1-C_6 saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo;

R^{14} es H, metilo, etilo u OH;

R^a y R^b son de forma independiente H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo $V_n-C_3-C_6$ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo $V_n-C_1-C_6$ saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo ó V_n -heteroarilo, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más OH;

cada uno de R^c , R^e y R^g es de manera independiente H ó alquilo C_1-C_6 ;

R^d es H, alquilo C_1-C_6 ó $C(O)O$ (alquilo C_1-C_6);

R^f es alquilo C_1-C_6 ó (alquilo C_1-C_6) NH_2 ;

R^x es H ó alquilo C_1-C_6 ;

R^y es H, alquilo C_1-C_6 u $-O$ (alquilo C_1-C_6);

V es alquileo que tiene entre 1 y 12 carbonos, o alquenileno o alquinileno con entre 2 y 12 carbonos, donde dicho alquileo, alquenileno o alquinileno están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF₃, ciano, OR⁸, C(=O)OR⁸, OC(=O)R⁸, C(=O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, (alquilo C₁-C₆)NR^cR^e y NR⁸C(=O)R⁹; y

n es 0 ó 1.

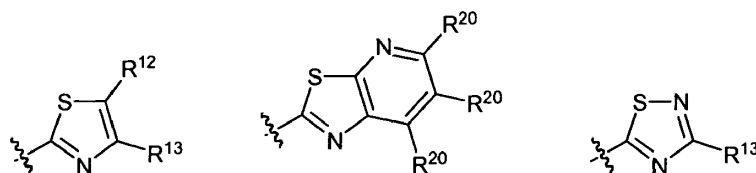
2. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R⁶ y R⁷ están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo, V_n-heteroarilo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)R⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, V_n-SR⁸, V_n-S(O)R⁸, V_n-S(O)₂R⁸ y V_n-S(O)₂NR⁸R⁹, y

R¹² y R¹³ son de manera independiente H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶ ó S(O)₂R⁶, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo y V_n-heteroarilo, donde dicho heterociclilo está sustituido opcionalmente con uno o más oxo,

o R¹² y R¹³ junto a los átomos a los que están unidos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático, donde dicho anillo carbocíclico y heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente saturado, arilo, heteroarilo, oxo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ y SO₂NR⁶R⁷, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo y V_n-heteroarilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona entre:



donde R²⁰ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, oxo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ y SO₂NR⁶R⁷, donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, V_n-cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo y V_n-heteroarilo.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R²⁰ es H.

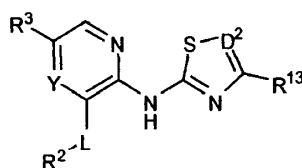
5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, donde:

G es CH;

Y es CH ó N; y

Z es CR³.

6. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula Ia



Ia

en donde:

L es O, S ó CH₂;

Y es N ó CH;

5 D² es N ó CR¹²;

R² es arilo, heteroarilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, donde dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo son monocíclicos o bicíclicos y están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)OH, heterociclilo C₁-C₆, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, C(=O)NR⁶R⁷, S(O)₂R⁶, C(O)CH₂NH₂ y C(O)CH₂NR^aR^b,

10

R³ es H, alquilo C₁-C₁₂, arilo, heteroarilo, F, Cl, Br, OR⁶ ó SR⁶, donde dicho alquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, V_n-OR⁶, V_n-C(=O)OR⁶ y V_n-NR⁶R⁹;

R⁶ y R⁷ son de forma independiente H, alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo ó V_n-heteroarilo, donde dichas porciones de alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidas opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado [sustituido opcionalmente con C(O)O(alquilo C₁-C₆) o (alquilo C₁-C₆)OH], arilo, heteroarilo, CF₃, F, Cl, Br, I, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, C(=O)NR⁶R⁹, NR⁶R⁹, NR⁶C(=O)R⁹ ó (alquilo C₁-C₆)OH,

15

ó R⁶ y R⁷ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado, donde dicho anillo heterocíclico comprende opcionalmente uno o más heteroátomos de anillo adicionales seleccionados de forma independiente entre N, O ó S;

20

R⁸, R⁹ y R¹⁰ son de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, o un heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, donde dicho alquilo y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, OR^a, NR^aR^b, C(=O)OR^a y C(=O)NR^aR^b,

25

ó R⁸ y R⁹ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado;

ó R⁹ y R¹⁰ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado;

30

R¹² es H ó alquilo C₁-C₆;

R¹³ es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo CH₂, arilo, heteroarilo, heteroaril(alquilo 1-3C) ó (CH₂)_n(CR^xR^y)C(O)NR⁸R⁹, donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo CH₂, heterociclilo, arilo, heteroarilo y heteroaril(alquilo 1-3C) están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, F, Cl, CF₃, CN, OR⁸, C(=O)OR⁸, C(=O)NR⁸R⁹, NR⁸R⁹, C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)-heterociclo [sustituido opcionalmente con O-(alquilo C₁-C₆) u oxo], SR^a, SO₂R^f, SO₂NR^cR^e, C(O)(alquilo C₁-C₆)NR^cR^d, C(O)(alquilo C₁-C₆)OR^c, C(O)CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), alquilo C₁-C₆, heterociclo C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado (sustituido opcionalmente con oxo) y arilo;

35

o R¹² y R¹³ junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de heteroarilo;

R^a y R^b son de forma independiente H, alquilo C₁-C₆, o heterociclilo C₁-C₆ saturado o parcialmente saturado;

cada uno de R^c, R^e y R⁹ es de manera independiente H ó alquilo C₁-C₆;

R^d es H, alquilo C₁-C₆ ó C(O)O(alquilo C₁-C₆);

R^f es alquilo C₁-C₆ ó (alquilo C₁-C₆)NH₂;

40

V es alquileno que tiene entre 1 y 4 carbonos, o alquenileno que tiene entre 2 y 4 carbonos, donde dicho alquileno y alquenileno están sustituidos opcionalmente con alquilo C₁-C₆, O(alquilo C₁-C₆) ó (alquilo C₁-C₆)NR^cR^e; y

n es 0 ó 1.

7. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4 ó 5, donde R¹² es H.

- 5 **8.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5 ó 7, donde R¹³ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆, cloro(alquilo C₁-C₆), CF₃, cicloalquil(3-6C), (alquilo C₁-C₆)CN, (alquilo C₁-C₆)CO₂R⁸, (alquilo C₁-C₆)SR^a, (alquilo C₁-C₆)SO₂R^f, (alquilo C₁-C₆)arilo, (alquilo C₁-C₆)OR⁸, (alquilo C₁-C₆)NR⁸R⁹, (CH₂)_n(CR^xR^y)C(O)NR⁸R⁹, (alquilo C₁-C₆)C(O)-heterociclilo, arilo, heteroarilo, (alquilo C₁-C₃)hetAr¹, CH²(CR^xR^y)C(O)OR⁸, CH₂(CR^xR^y)C(O)heterociclilo [sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados entre O-(alquilo C₁-C₆) y oxo], CH₂CH(CO₂H)-CH₂CH₂NHR^a, hetCyc¹ y CH₂hetCyc², donde:

R^x y R^y son de forma independiente H, metilo u OMe,

n es 0 ó 1,

- 15 hetCyc¹ es un anillo heterocíclico C₁-C₆ saturado o parcialmente insaturado, sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, C(O)(alquilo C₁-C₆), (alquilo C₁-C₆)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₆), C(O)(alquilo C₁-C₆)NR^cR^d, C(O)(alquilo C₁-C₆)OR^c, C(O)CH₂C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)NR^aR^b, SO₂NR^cR^e, SO₂R^f, C(=O)CHR⁹NHC(=O)(alquilo C₁-C₆) y C(=O)CH₂OC(=O)(alquilo C₁-C₆),

hetCyc² es un anillo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre alquilo C₁-C₆, C(O)(alquilo C₁-C₆), C(O)O(alquilo C₁-C₆) y oxo, y

hetAr¹ es un anillo de heteroarilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, OH o CF₃.

- 20 **9.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 7 u 8, donde R² es:

(i) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, NO₂, SO₂(alquilo C₁-C₆), OH, O(alquilo C₁-C₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆), C(O) heterociclilo [sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆], heterociclilo y C(O)NR⁶R⁷;

(ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno;

- 25 (iii) un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene entre 1 y 2 átomos seleccionados de forma independiente entre N y S;

(iv) un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con CO₂-(alquilo C₁-C₆), C(O)NH(alquilo C₁-C₆), C(O)CH₂N(alquilo C₁-C₆)₂, C(O)(alquilo C₁-C₆)CO₂H, o SO₂-(heteroarilo); o

- 30 (v) un anillo de cicloalquilo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado.

10. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 7, 8 ó 9, donde R³ es H, Br, Cl, SR⁶, OR⁶, arilo, heteroarilo ó alquilo C₁-C₆, donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con Cl y dicho alquilo está sustituido opcionalmente con C(O)OR⁸, NR⁸R⁹ ó OR⁸.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 4, 5, 7, 8 ó 9, donde R³ es:

- 35 (i) S-V_n-arilo donde n es 0, y arilo es fenilo sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre Cl, OH, CN, CF₃, CO₂H, O(alquilo C₁-C₆), O(alquilo C₁-C₆)CO₂H, O(alquilo C₁-C₆)NR^aR^b, o heterociclo O(alquilo C₁-C₆);

(ii) S-V_n-arilo donde n es 1, V es alquileno sustituido opcionalmente con CH₂CH₂NR^cR^e, y arilo es fenilo sustituido opcionalmente con F, Cl u O(alquilo C₁-C₆);

- 40 (iii) S-V_n-heteroarilo donde n es 1, V es alquileno C₁-C₆ sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, y heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos seleccionados de forma independiente entre N, S y O;

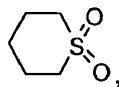
(iv) S-V_n-heteroarilo donde n es 1, V es alquileno C₁-C₆ y heteroarilo es un heteroarilo bicíclico de 10 miembros que tiene al menos un nitrógeno;

- 45 (v) SR⁶ donde R⁶ es V_n-heteroarilo, n es 0, y el grupo heteroarilo es un anillo heteroaromático bicíclico de 9-10 miembros que tiene 2-3 átomos seleccionados de forma independiente entre N, S y O, y sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma independiente entre I, Br, alquilo C₁-C₆ y CO₂H;

(vi) S-V_n-heteroarilo donde n es 0, y heteroarilo es un anillo de 5-6 miembros que tiene 1-4 átomos seleccionados de forma independiente entre N y S, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de forma

independiente entre Cl, CN, alquilo C₁-C₆, O-(alquilo C₁-C₆), (alquilo C₁-C₆)NR^aR^b, (alquilo C₁-C₆)CN, C(=O)O(alquilo C₁-C₆), y CF₃;

(vii) S-CHR^{6a}R^{6b} donde R^{6a} es piperidinilo (sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆, CO₂-(alquilo C₁-C₆) ó (alquilo C₁-C₆)OH) o una estructura que tiene la fórmula



5

y

R^{6b} es piridilo, pirimidilo, C(O)O(alquilo C₁-C₆), (alquilo C₁-C₆)OH, C(O)NH(alquilo C₁-C₆), C(O)NH-heterociclo ó (alquilo C₁-C₆);

(viii) S- cicloalquilo C₃-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado,

10 (ix) S- heterociclilo C₁-C₁₂ saturado o parcialmente insaturado que está sustituido opcionalmente con oxo;

(x) S-(alquilo C₁-C₆)C(O)OR⁸;

(xi) S-CH₂C(O)heterociclo, S-CH₂C(O)-NR⁸(alquilo C₁-C₆)NR^aR^b, S-CH₂C(O)-NR⁸(alquilo C₁-C₆)heterociclo ó S-(alquilo C₁-C₆)NR⁸R⁹;

15 (xii) OH, O-(alquilo C₁-C₆), O-(alquilo C₁-C₆)arilo, O-(alquilo C₁-C₆)heterociclo, O-(alquilo C₁-C₆)NR⁸R⁹, u O-fenilo que está sustituido opcionalmente con Br;

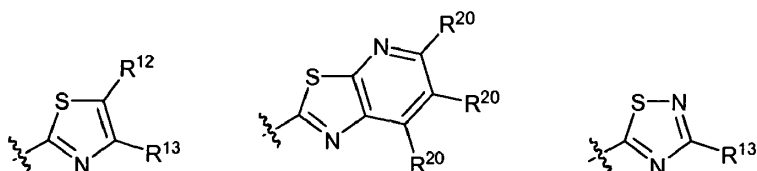
(xiii) fenilo sustituido opcionalmente con Cl;

(xiv) un heteroarilo de 6 miembros que tiene al menos un nitrógeno;

(xv) alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₁)heterociclo, (alquilo C₁-C₁)heteroarilo, (alquilo C₁- C₁)OH, (alquilo C₁-C₁)CO₂R⁸, (alquilo C₁-C₁)CO₂(alquilo C₁-C₁), (alquilo C₁-C₁)NR⁸R⁹, ó (alqueno C₂-C₆)CO₂R⁸; o

20 (xvi) Br, Cl ó H.

12. El compuesto según la reivindicación 2, donde R¹ se selecciona entre:



25 donde R²⁰ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, arilo, heteroarilo, oxo, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, OR⁶, C(=O)R⁶, C(=O)OR⁶, OC(=O)R⁶, C(=O)NR⁶R⁷, NR⁶R⁷, NR⁶C(=O)R⁷, SR⁶, S(O)R⁶, S(O)₂R⁶ y SO₂NR⁶R⁷, donde dicho alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados de forma independiente entre oxo, V_n-F, V_n-Cl, V_n-Br, V_n-I, V_n-CF₃, V_n-CN, V_n-OR⁸, V_n-C(=O)OR⁸, V_n-OC(=O)R⁸, V_n-C(=O)NR⁸R⁹, V_n-NR⁸R⁹, V_n-NR⁸C(=O)R⁹, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, V_n-cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-heterociclilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-arilo y V_n-heteroarilo.

30

13. El compuesto de la reivindicación 2 ó 12, donde R²⁰ es H;

G es CH;

Y es CH ó N;

Z es CR³; y

35 R¹² es H.

14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2, 12 ó 13, donde R² es:

(i) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, NO₂, SO₂(alquilo C₁-C₆), OH, O(alquilo C₁-C₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆), C(O) heterociclilo [sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆], heterociclilo y C(O)NR⁶R⁷;

- (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno;
- (iii) un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene entre 1 y 2 átomos seleccionados de forma independiente entre N y S;
- (iv) un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con CO₂-(alquilo C₁-C₆), C(O)NH(alquilo C₁-C₆), C(O)CH₂N(alquilo C₁-C₆)₂, C(O)(alquilo C₁-C₆)CO₂H, o SO₂-(heteroarilo); o
- (v) un anillo de cicloalquilo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado;
- R³ es H, Br, Cl, SR⁶, OR⁶, arilo, heteroarilo ó alquilo C₁-C₆, donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con Cl y dicho alquilo está sustituido opcionalmente con C(O)OR⁸, NR⁸R⁹ u OR⁸.
- 10 **15.** El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 2, 12 ó 13, donde R² es:
- (i) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, CN, CF₃, alquilo C₁-C₆, NO₂, SO₂(alquilo C₁-C₆), OH, O(alquilo C₁-C₆), CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆), C(O) heterociclilo [sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆], heterociclilo y C(O)NR⁶R⁷;
- (ii) un anillo de heteroarilo de 5-6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno;
- 15 (iii) un anillo de heteroarilo bicíclico de 9-10 miembros que tiene entre 1 y 2 átomos seleccionados de forma independiente entre N y S;
- (iv) un anillo heterocíclico de 5 miembros saturado o parcialmente insaturado que tiene al menos un átomo de nitrógeno, donde el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con CO₂-(alquilo C₁-C₆), C(O)NH(alquilo C₁-C₆), C(O)CH₂N(alquilo C₁-C₆)₂, C(O)(alquilo C₁-C₆)CO₂H, o SO₂-(heteroarilo); o
- 20 (v) un anillo de cicloalquilo de 5-6 miembros saturado o parcialmente insaturado; y
- R¹² es hidrógeno y R³ es H, Br, Cl, SR⁶, OR⁶, arilo, heteroarilo ó alquilo C₁-C₆, donde dicho arilo está sustituido opcionalmente con Cl y dicho alquilo está sustituido opcionalmente con C(O)OR⁸, NR⁸R⁹ u OR⁸.
- 16.** Un compuesto de Fórmula I según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo;
- 25 4-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo;
- 2-(2-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo;
- N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(4-nitrofenoxi)piridin-2-amina;
- 3-((4-(metilsulfonyl)fenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
- 5-cloro-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
- 30 N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-S-(feniltio)piridin-2-amina;
- N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-fenilpiridin-2-amina;
- 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
- N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina;
- N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina;
- 35 metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato;
- N-(5-(ciclohexiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- N-(5-(benciltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 40 N-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4-etiltiazol-2-amina;
- N-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4,5-dimetiltiazol-2-amina;

- N-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4-isobutiltiazol-2-amina;
 4-butil-N-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-cloro-3-fenoxipiridin-2-il)-4-ciclopropiltiazol-2-amina;
 5-((2-metoxibenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 5-((4-metoxibenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 5-((2-clorobenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(feniltio)piridin-2-amina;
 3-((2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
 3-((3-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
 10 2-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo;
 3-((ciclopentiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
 N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-amina;
 5-((3-metoxibenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 15 3-((ciclohex-2-eniloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
 3-((ciclopentiloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
 5-((3-(dimetilamino)propiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 5-((2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol;
 20 N-(5-metoxi-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)propanoato;
 ácido 3-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)propanoico;
 3-bencil-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(2-clorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 25 N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 metil 3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoate;
 N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(3-(dimetilamino)propiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 30 N-(5-(2-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(3-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(2-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(3-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 3-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol;
 35 ácido 2-((3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenoxi)acético;
 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)feniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;

- 1-((3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona;
 1-((3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
 3-((5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-N-isopropilpirrolidine-1-carboxamida;
 N-(5-bromo-3-(1-(1-metil-1H-imidazol-4-ilsulfonil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 5 5-((2-fluorobenciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)propiltio)piridin-2-amina;
 2-(((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)piridin-3-ol;
 ácido 3-((2-(3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico;
 ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzoico;
- 10 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iloxi)benzamida;
 ácido 4-cloro-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-3-iloxi)benzoico;
 4-cloro-N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-3-iloxi)benzamida;
 N-(3-(2,6-diclorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 4-metil-N-(3-(naftalen-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 15 N-(5-(2-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(3-clorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(2-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(3-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 metil 3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoate;
- 20 N-(5-(2,5-dimetoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(2,5-diclorofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(2,5-dimetilfeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-(1-(2-(dimetilamino)etil)-1H-tetrazol-5-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 4-metil-N-(5-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 25 3-((2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(feniltio)piridin-2-amina;
 N-(5-([1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 2-((4-metil-5-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-4H-1,2,4-triazol-3-il)acetonitrilo;
 metil 3-(6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato;
 metil 3-(6-(4-(1-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)propanoato;
- 30 metil 3-(5-(4-fluorofenoxi)-6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato;
 metil 3-(5-(2-clorofeniltio)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato;
 metil 3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iltio)propanoato;
 4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 35 4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;

- N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(3-(dimetilamino)propiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 4-fenetil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 3-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenol);
- 5 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 ácido 2-((3-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)fenoxi)acético);
 N-(5-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)feniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 1-((3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)etanona);
 1-((3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona);
- 10 ácido 4-((3-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)pirrolidin-1-il)-4-oxobutanoico);
 3-((5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-N-isopropilpirrolidina-1-carboxamida);
 N-(5-bromo-3-(1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)pirrolidin-3-iloxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(2-clorofeniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 15 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(pirimidin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 4-metil-N-(5-(6-metilpiridin-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
 4-metil-N-(5-(4-metiltiazol-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 20 4-((1-metilpiperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina);
 N-(3,5-bis(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 3-metil-N-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-amina;
 3-metil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
- 25 N-(5-(4-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 (6-((4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-il)metanol);
 N-(5-(4-(dimetilamino)but-1-enil)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 5-((4-(dimetilamino)butil)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina);
- 30 5-((2-cloropiridin-4-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina);
 N-(5-(2-cloropirimidin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 5-((4,6-dimetilpirimidin-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina);
 N-(5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 5-((4-metoxipirimidin-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina);
- 35 N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina;
 4-metil-N-(5-(3-metilisoxazolol[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-(2-(metoximetil)pirimidin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;

- 4-fenil-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- N-(5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- 4-fenil-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 5 4-metil-N-(5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-((1-metilpiperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-amina;
- N-(5-(2-iodotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 10 4-metil-N-(5-(2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
- N-(5-(2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- N-(5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- 15 N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- N-(5-(2,5-dimetilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(2-metiltieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- 4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzoniitrilo;
- N-(3-(2-clorofeniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 20 4-((5-fenoxi-6-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoniitrilo;
- N-(5-(furo[3,2-c]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- N-(5-(2-iodotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina;
- 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-metil-N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 25 4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(feniltio)piridin-3-iltio)benzoniitrilo;
- 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- N-(4-ciclopropiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-amina;
- 30 4-isobutil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-ciclohexil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(trifluorometil)tiazol-2-amina;
- metil 3-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato;
- N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 35 N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(tiofen-3-il)tiazol-2-amina;
- 4-fenil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;

- 4-etil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 4-isopropil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina;
- 5 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(1-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-amina;
 2-((4-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanol);
 1-((4-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona);
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-4-fenetiltiazol-2-amina;
- 10 N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
- 15 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-3-isopropil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
- 20 N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-isobutil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 4-(5-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 4-((5-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-(2-cloro-5-metoxifeniltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 25 (R)-4-metil-N-(5-(5-metil-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[d]pirimidin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
 ácido 3-((2-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico);
 N-(5-(3,5-dimetilisoxazolo[4,5-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 1-((4-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona);
 1-((4-(5-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona);
- 30 1-((4-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona);
 1-((4-(5-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona);
 1-((4-(2-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona);
 4-(2-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
 1-((4-(2-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona);
- 35 4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-N-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina);
 2-((dimetilamino)-1-(4-(2-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona);

- 1-((4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-3-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
- 5 2-((dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 3-((feniltio)-N-(3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina;
- N-(3-(feniltio)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina;
- 4-(2-(3-(feniltio)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de de terc-butilo;
- 10 4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzoato sódico;
- ácido 3-metil-7-(6-(4-feniltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico;
- ácido 3-metil-7-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)tieno[3,2-b]piridin-6-carboxílico;
- 15 N-(5-(6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-amina;
- 1-((4-((5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)etanona;
- 20 1-((4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 2-((dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 4-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- N-(5-((3-metoxipiridin-2-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 25 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(piridin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(pyrazin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-il(pyrimidin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- N-(5-((3-cloropiridin-2-il)(piperidin-4-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 30 N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(2-(4-isobultiazol-2-ilamino)-5-(pyrimidin-2-iltio)piridin-3-iloxi)benzamida;2-(4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanol;
- 4-metil-N-(5-((1-metilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
- N-(5-((1-isopropil piperidin-4-il)(piridin-2-il)metiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
- 1-(((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)pirrolidin-2-ona;
- etil 2-(1-metilpiperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acetato;
- 35 2-((1-metilpiperidin-4-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)etanol;
- N-etil-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)acetamida; 2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;
- 1-((indolin-1-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)etanona;
- 1-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)etanona;
- 40 1-((2-metilpiperidin-1-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(piperidin-4-il)etanona *mezcla de diastereómeros;

- 2-((4-((6-(4-fenetiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)(piridin-2-il)metil)piperidin-1-il)etanol;
 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(1-(piridin-2-il)etiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 5-(((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 5-(((1,2,4-oxadiazol-3-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 5-(((5-metilisoxazol-3-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 5-(((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 5-(((5-cloro-1,2,4-tiadiazol-3-il)metiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-fenoxipiridin-2-amina;
 N-(5-(isoquinolin-1-ilmetiltio)-3-fenoxipiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 10 N-(4-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)metil)tiazol-2-il)acetamida;
 N-(5-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)metiltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 4-metil-N-(5-((5-metilisoxazol-3-il)metiltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metiltio)-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 2-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;
 15 N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metil-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)acetamida;
 1-((4-metilpiperazin-1-il)-2-(6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)etanona;
 2-((6-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)acetamida;
 {5-(((1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-piridin-2-il-metilsulfanil)-3-fenoxi-piridin-2-il)-(4-metil-tiazol-2-il)-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(metiltio)etil)tiazol-2-amina;
 20 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(metilsulfonil)etil)tiazol-2-amina;
 4-metil-N-(3-fenoxi-5-(1-(piperidin-4-il)etiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-(benciloxi)-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 4-metil-N-(3-(feniltio)-5-(2-(piperidin-4-il)etil)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 ácido 2,2-dimetil-3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico;
 25 4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 3-isobutil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 3-isopropil-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-3-(piperidin-4-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 30 1-((4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 2-metoxi-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piperidin-2-iltio)piperidin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 2-((dimetilamino)-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 N,N-dimetil-4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxamida;
 N,N-dimetil-4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida;
 35 2-metil-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)propan-1-one;
 3-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 2-oxo-2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etil acetato;

- 4-((5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxamida;
 2-hidroxi-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona
 2-oxo-2-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etilcarbamato de terc-butilo;
 (R)-2-hidroxi-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)propan-1-ona;
- 5 2-metil-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)propan-1-one;
 2-amino-1-(4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
 2-((4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanol);
 4-((5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-sulfonamida;
 3-((1-(2-aminoetil sulfonil)piperidin-4-il)-N-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
- 10 3-metil-4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
 1-((3-metil-4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
 1-((4-(2-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 3-(5-fenoxi-6-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo;
- 15 N-(3-fenoxi-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 4-((2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo);
 2-((2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo);
 4-((5-fenoxi-6-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo);
 N-(3-fenoxi-5-(pirimidin-2-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
- 20 N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 N-(3-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipirazin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo);
- 25 4-((5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)benzonitrilo);
 4-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo;
 4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-2-(trifluorometil)benzonitrilo);
 ácido 4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico);
 2-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)-5-fluorobenzoato de etilo;
- 30 4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-3-metilbenzonitrilo);
 4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-3-fluorobenzonitrilo);
 4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-3-clorobenzonitrilo);
 3-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iloxi)-4-clorobenzonitrilo);
 3-metil-N-(5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)-3-fenoxipirazin-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
- 35 N-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)-3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 ácido 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico);
 ácido 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2,2-dimetilpropanoico);

- ácido 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-3-metilbutanoico;
 ácido 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metilpropanoico;
 ácido 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acético;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanonitrilo;
- 5 4-bencil-N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(clorometil)tiazol-2-amina;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-metilpropanamida;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N,N-dimetilpropanamida;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
- 10 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-metoxietil)propanamida;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)propanamida;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)propanamida;
 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-metilacetamida;
 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N,N-dimetilacetamida;
- 15 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(pirrolidin-1-il)etanona;
 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-metoxietil)acetamida;
 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)acetamida;
 2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)acetamida;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetilpropanamida;
- 20 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina;
- 25 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((5-metiloxazol-2-il)metil)tiazol-2-amina;
 4-((2-(1H-tetrazol-5-il)etil)-N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(fenoximetil)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-((fenilamino)metil)tiazol-2-amina;
- 30 N-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-amina;
 5-bromo-3-fenoxi-N-(4-(feniltiometil)tiazol-2-il)piridin-2-amina;
 5-((2-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)-1,3,4-oxadiazol-2-ol);
 N-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-il)-4-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)tiazol-2-amina;
- 35 N-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-il)-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(5-(piridin-2-iltio)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)-3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;

- N-(4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-il)-3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)iridin-2-amina;
 4-((2-(5-metiloxazol-2-il)etil)-N-(3-fenoxi-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 N-(5-bromo-3-(4-fluorofeniltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 3-(5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoato de metilo;
- 5 N-(3-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina;
 5-bromo-3-(4-fluorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
 2-(5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo;
 5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(pirimidin-2-iltio)piridin-2-amina;
 ácido 3-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico;
- 10 3-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;
 (4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
 4-((5-bromo-2-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;
 2-((5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxamida;
 3-((5-bromo-2-(4-metil-tiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;
- 15 (2-((5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol;
 ácido 3-((5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzoico;
 3-((5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzamida;
 3-((5-Bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzonitrilo;
 4-metil-N-(3-(2-(trifluorometil)feniltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 20 4-metil-N-(3-(m-toliltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
 3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)fenol);
 N-(3-(2-fluorofeniltio)-5-(feniltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 N-(3-(2-bromo-5-morfolinofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoato de metilo;
- 25 ácido 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metil-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona;
 3-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-2-metilpropanamida;
 N'-(3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoil)-N,N-dimetilformohidrazonamida;
 ácido 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-2-metilpropanoico;
- 30 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-2-metilpropanamida;
 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-2-metoxi-N-(2-metoxietil)-2-metilpropanamida;
 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-hidroxietil)-2-metoxi-N,2-dimetilpropanamida;
 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona;
 1-(((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona;
- 35 3-(((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona;
 3-(((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona;
 3-(((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona;

- 3-((2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)pirrolidin-2-ona;
- ácido 4-amino-2-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)butanoico; 1-(4-(2-(5-bromo-3-(feniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 5 2-((dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)metil)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 10 2-((dimetilamino)-1-(4-(5-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 5-((3-bromofenoxi)-3-(3-metoxifeniltio)-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina;
- 3-((3-metoxifeniltio)-5-fenoxi-N-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina;
- 1-((3-(5-(3-metoxifeniltio)-6-(3-(tetrahidrofuran-2-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iloxi)fenil)etanol;
- 15 3-((2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina;
- trifluoroacetato de 4-((2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato;
- 1-((4-(2-(3-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(2-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 20 1-((4-(2-(3-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-5-(3-metoxifeniltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etanona;
- 1-((4-(2-(5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(2-(5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(2-(5-(2-metilieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 25 1-((4-(2-(5-(4-metoxipirimidin-2-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 4-((6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzonitrilo;
- 4-((6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-3-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 4-((6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-2-(trifluorometil)benzonitrilo;
- 6-((6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)nicotinonitrilo;
- 30 5-((6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)-3-metoxicicolonitrilo;
- Etil 6-(6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)picolinato;
- 1-((4-(2-(3-fenoxi-5-(6-(trifluorometil)piridin-3-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(2-(5-(6-bromotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 35 1-((4-(5-(5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-(2-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-il)etanona;
- 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina;
- 1-((4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 2-((4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil acetato;
- 40 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de isopropilo;

- 2-((dimetilamino)-1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)tiazol-2-amina;
- 5 N-(1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)acetamida;
- N-(2-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)acetamida;
- 4-((1-(2-aminoetilsulfonyl)piperidin-4-il)-N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina;
- 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-sulfonamida
- 10 4-((2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxamida;
- 4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- N-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-il)tiazol-2-amina;
- 1-((4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 15 2-((dimetilamino)-1-(4-(2-(3-(4-fluorofenoxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 4-(5-(3-fenoxi-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)piperidin-1-carboxilato de metilo;
- 1-((4-(2-(5-(3-metiltieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 1-((4-(2-(5-(3-clorotieno[3,2-b]piridin-7-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 20 4-((2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)-3-oxopiperazine-1-carboxilato de terc-butilo;
- 1-(((2-(5-bromo-3-(4-fluorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperazin-2-ona;
- 1-((4-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 4-((2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 25 3-(2-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(2-(5-bromo-3-(4-cianofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(5-(5-bromo-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-((2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(2-(3-(4-cianofenoxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 30 3-(5-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidine-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(2-(5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-((2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 4-((2-(5-(4-cianofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 35 3-((2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(2-(5-(4-cianofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo;
- 3-(5-(5-(4-cianofeniltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo;

- N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-4-ilmetil)tiazol-2-amina;
 N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(piperidin-3-il)tiazol-2-amina;
 N-(3-fenoxi-5-(tieno [3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-3-(pirrolidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-amina;
 N-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)-4-(pirrolidin-3-il)tiazol-2-amina;
- 5 4-((5-fenoxi-6-(4-(piperidin-4-ilmetil)tiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)benzotrilo;
 4-((5-fenoxi-6-(3-(pirrolidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iltio)benzotrilo;
 4-((5-fenoxi-6-(3-(piperidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)piridin-3-iltio)benzotrilo;
 1-((4-((2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)metil)piperidin-1-il)etanona;
 1-((3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
- 10 1-((3-(5-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)pirrolidin-1-il)etanona;
 1-((3-(2-(3-fenoxi-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)pirrolidin-1-il)etanona;
 4-((6-(4-(1-acetilpiperidin-3-il)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzotrilo;
 4-((6-(3-(1-acetilpirrolidin-3-il)-1,2,4-tiadiazol-5-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzotrilo;
 4-((6-(4-(1-acetilpiperidin-4-il)metil)tiazol-2-ilamino)-5-fenoxipiridin-3-iltio)benzotrilo; y
- 15 1-((4-(2-(5-(2-cloropiridin-4-iltio)-3-fenoxipiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)piperidin-1-il)etanona;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos
- 17.** Una composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 18.** Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 para uso en terapia.
- 20 **19.** El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-16 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de diabetes dependiente de insulina o de diabetes mellitus no dependiente de insulina.