

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 308**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2004 E 04808128 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 1700856**

54 Título: **Derivado de tiazol**

30 Prioridad:

26.12.2003 JP 2003432777

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

30.12.2015

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, OHTEMACHI, CHIYODA-KU
TOKYO 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAJIMA, TAKAO;
SUGAWARA, MASAMORI;
UCHIDA, SHIN-ICHI;
OHNO, TETSUJI;
NOMOTO, YUJI;
UESAKA, NORIAKI y
NAKASATO, YOSHISUKE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 555 308 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

Derivado de tiazol

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a, por ejemplo, antagonistas de receptores de adenosina A_{2A} que comprenden un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, etc., como se define en las reivindicaciones.

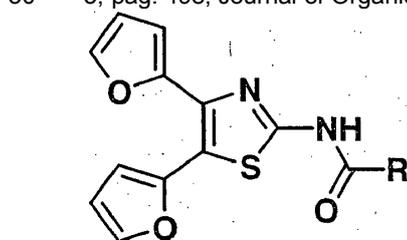
10

Técnica anterior

Se sabe que la adenosina varía ampliamente en un organismo vivo y presenta diversas acciones fisiológicas en el sistema nervioso central, el músculo cardíaco, el riñón, el pulmón, el músculo liso y similares a través de su receptor. Hasta ahora se han conocido cuatro subtipos de receptores de adenosina, A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 . Se espera que los antagonistas y agonistas de los receptores selectivos de subtipo respectivos exhiban sus efectos farmacéuticos basándose en los significados fisiológicos del subtipo y en la distribución biológica de los mismos. Entre ellos, los receptores A_{2A} se localizan en el cerebro, especialmente en el cuerpo estriado del mismo, y como una de sus funciones, se informa sobre la inhibición de la liberación de neurotransmisores (European Journal of Pharmacology, vol. 168, pág. 285, 1989). En consecuencia, cabe esperar que los antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} sean agentes para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con los receptores de adenosina A_{2A} , tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, la encefalopatía por SIDA, la encefalopatía espongiiforme transmisible, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la corea de Huntington, la atrofia sistémica múltiple, la isquemia cerebral, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el trastorno del sueño, la cardiopatía isquémica, la claudicación intermitente, la diabetes, los trastornos de ansiedad (p. ej., el ataque de pánico y el trastorno de pánico, la fobia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés posttraumático, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, los síntomas físicos de la ansiedad o causados por sustancias), los trastornos del estado de ánimo (p. ej., la depresión, el trastorno distímico, el trastorno del estado de ánimo-circulatorio), el síndrome de piernas inquietas (SPI), la dependencia de drogas (p. ej., la dependencia del alcohol), el trastorno de la alimentación, la epilepsia, la migraña y el dolor crónico del sistema músculo-esquelético.

Por otra parte, se conoce un gran número de compuestos que tienen esqueleto de tiazol (por ejemplo, véanse las Patentes de los Estados Unidos Núms. 5,314,889 y 5,189,049; la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 335680/2003, la Solicitud de Patente Japonesa No Examinada Publicada Núm. 53566/2002, las Solicitudes de Patente Japonesa Núms. 209284/1999 y 087490/1998; los documentos WO93/21168, WO96/16650, WO97/03058, WO01/52847, WO01/53267, WO01/74811, WO02/053156, WO02/053161, WO02/094798, WO03/000257, WO03/062215, WO03/062233, WO03/072554, WO03/075923, WO2004/002481, WO2004/014884, WO2004/041813 y similares); y como derivados de tiazol que suscitan antagonismo del receptor de adenosina, se conocen derivados de tiazol que suscitan antagonismo del receptor adenosina A_3 (véase el documento WO99/21555 y la Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada Núm. 114779/2001), derivados de tiazol que suscitan antagonismo del receptor de adenosina A_{2B} y antagonismo del receptor de adenosina A_3 (véanse el documento WO99/64418 y la Publicación de la Solicitud de Patente de los Estados Unidos Núm. 2004-0053982), y derivados de tiazol que suscitan antagonismo del receptor de adenosina A_1 y del receptor de adenosina A_{2A} (véase el documento WO03/039451).

Además, se conocen derivados de tiazol que tienen un grupo furilo en la posición 4 del mismo (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 6,489,476; los documentos WO02/03978, WO01/47935, WO00/3866, WO00/14095; Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2002, vol. 38, pág. 873; Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal, 1974, vol. 8, pág. 25; Journal of Medicinal Chemistry, 1970, vol. 13, pág. 638; Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1969, vol. 3, pág. 498; Journal of Organic Chemistry, 1962, vol. 27, pág. 1351).



(A)

(En donde R representa fenilmetilo, 2-furilo, 4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 4-nitrofenilo, 2-nitrofenilo, 4-bromofenilo, 3-bromofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-bromo-2-metoxifenilo, 4-terc-butilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-metoxifenilo o fenilo).

Además, los derivados de tiazol representados la fórmula general (A) descrita anteriormente están registrados como una biblioteca química en la Base de datos CAS REGISTRY (Núms. de Registro 341929-13-3, 341929-11-1, 341929-09-7, 341929-07-5, 341929-05-3, 341929-04-2, 341929-02-0, 341929-00-8, 341928-98-1, 341928-96-9, 341928-94-7, 341928-92-5, 341928-90-3, 341928-88-9, 341928-86-7, 341928-84-5, 341928-82-3 y 341928-80-1).

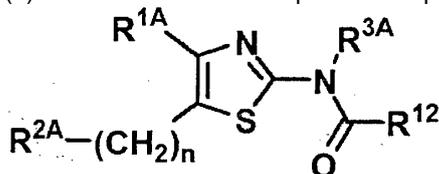
El documento WO 02/079204 describe además derivados de 8-tiazolil[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina específicos y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar, por ejemplo, antagonistas de los receptores de adenosina A_{2A} que comprenden un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y derivados de tiazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos suscitan antagonismo del receptor de adenosina A_{2A} y son útiles para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con el receptor de adenosina A_{2A} .

La invención se refiere a los siguientes apartados (1) a (32):

(1) Un derivado de tiazol representado por una fórmula (IA):



(IA)

en donde:

R^{1A} representa furilo sustituido o no sustituido (excluyendo un grupo seleccionado entre 5-fosfonofuran-2-ilo y 5-nitrofurano-2-ilo);

R^{12} representa alquilo C_1 - C_{10} sustituido o no sustituido, alcoxi C_1 - C_{10} sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido;

n es 0;

R^{3A} representa un átomo de hidrógeno; y

R^{2A} representa $-COR^8$ (en donde R^8 representa cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(3) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es arilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(4) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(5) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es un grupo heterocíclico aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(8) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es un grupo heterocíclico alicíclico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(9) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido que contiene al menos los átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(10) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es un grupo heterocíclico alicíclico que contiene al menos un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(11) El derivado de tiazol de acuerdo con el apartado anterior (1), en donde R^8 es cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido (excluyendo un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido que tiene un átomo de nitrógeno y que se une a $-CO-$ de $-COR^8$ a través del átomo de nitrógeno del mismo), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(12) El derivado de tiazol de acuerdo con el anterior apartado (11), en donde R^8 es un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 (13) El derivado de tiazol de acuerdo con el anterior apartado (11), en donde R^8 es un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(14) El derivado de tiazol de acuerdo con el anterior apartado (11), en donde R^8 es un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido que contiene al menos un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 (15) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es arilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o alicíclico no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(16) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (17) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo aromático sustituido o no sustituido heterocíclico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(18) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 (19) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es heterocíclico-metilo alicíclico sustituido o no sustituido o heterocíclico-metilo aromáticos sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 (20) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es heterocíclico-metilo alicíclico sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(21) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

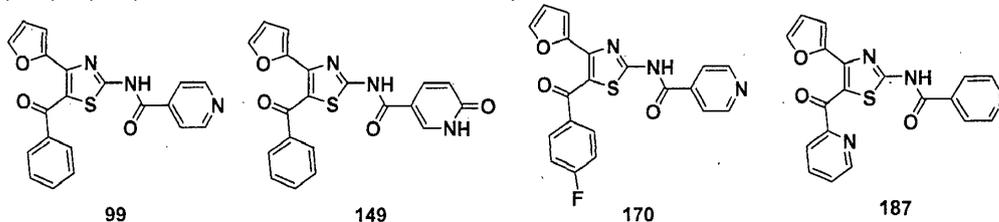
30 (22) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es alcoxi C1-C10 sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

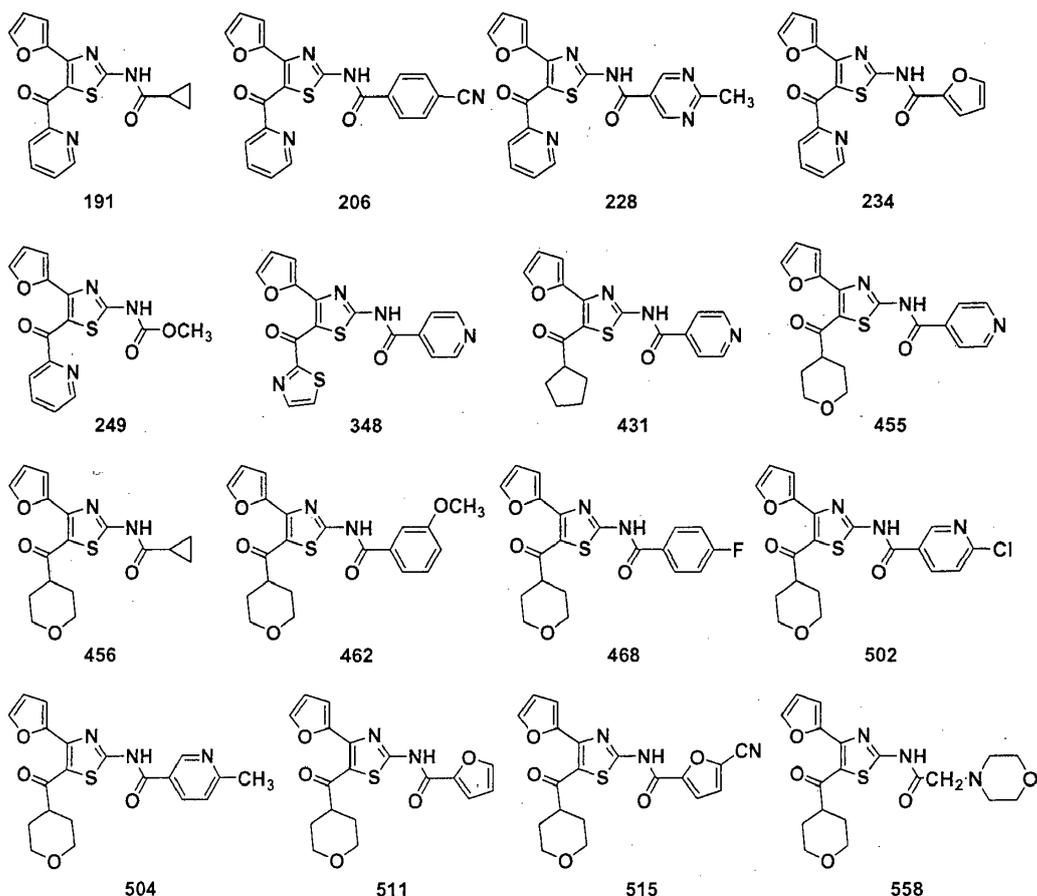
(23) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (14), en donde R^{12} es alquilo C1-C10 sustituido o no sustituido, alcoxi C1-C10 sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (con la condición de que el "sitio que va a ser sustituido por el sustituyente en el arilo sustituido" no es contiguo al "sitio en que se une -CO- a R^{12} " en -COR¹²ⁿ), aralquilo sustituido o no sustituido (con la condición de que el "sitio que va a ser sustituido por el sustituyente en el radical arilo del aralquilo sustituido" no es contiguo al "sitio en el que el radical alquilo del aralquilo se une al radical arilo del mismo"), un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido con la condición de que el "sitio que va a ser sustituido por el sustituyente en el grupo heterocíclico aromático sustituido" no es contiguo al "sitio en el que el -CO- se une a R^{12} " en

40 -COR¹²ⁿ), heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido (con la condición de que el "sitio que va a ser sustituido por el sustituyente en el radical heterocíclico aromático del heterocíclico-alquilo aromático sustituido" no es contiguo al "sitio en el que el radical alquilo del heterocíclico-alquil aromático se une al radical heterocíclico aromático del mismos"), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 (24) El derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (23), en donde R^{1A} es furilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(25) El derivado de tiazol de acuerdo con el anterior apartado (1) representado por la siguiente fórmula (99), (149), (170), (187), (191), (206), (228), (234), (249), (348), (431), (455), (456), (462), (468), (502), (504), (511), (515) o (558), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:





5

10

15

20

25

30

(26) Una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo, un derivado de tiazol de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (25), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(27) La composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado (26) para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad del sistema nervioso central.

(28) La composición farmacéutica de acuerdo con el anterior apartado (26) para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

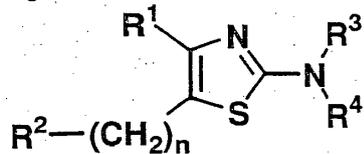
(29) El derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (25) para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad del sistema nervioso central.

(30) El derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (25) para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.

(31) El uso de un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (25) para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir una enfermedad del sistema nervioso central.

(32) El uso de un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de los apartados anteriores (1) a (25) para la fabricación de un medicamento para tratar y/o prevenir la enfermedad de Parkinson.

En la presente memoria se describe además un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} que comprende, como el ingrediente activo, un derivado de tiazol representado por una fórmula general (I):



(I)

{en donde;

n representa un número entero de 0 a 3;

R^1 representa cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o

un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido;

R^2 representa un halógeno,

alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alquenilo inferior sustituido o no sustituido,

alquinilo inferior sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido,

$-NR^5R^6$ (en donde

R^5 y R^6 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa

un átomo de hidrógeno,

alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alquenilo inferior sustituido o no sustituido,

alquinilo inferior sustituido o no sustituido,

alcanoilo inferior sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o

heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido),

$-O^7$ (en donde

R^7 representa un átomo de hidrógeno,

alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alcanoilo inferior sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o

heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido), o

$-COR^8$ [en donde

R^8 representa un átomo de hidrógeno,

alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alquenilo inferior sustituido o no sustituido,

alquinilo inferior sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido,

$-NR^9R^{10}$ (en donde

R^9 y R^{10} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa

un átomo de hidrógeno,

alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alquenilo inferior sustituido o no sustituido,

alquinilo inferior sustituido o no sustituido,

alcanoilo inferior sustituido o no sustituido,

alcoxi inferior sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido,

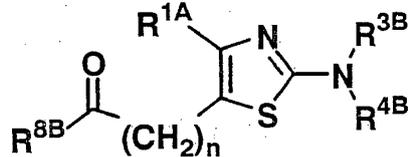
arilo sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,
 heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o
 heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido), o
 5 -O¹¹ (en donde
 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno,
 alquilo inferior sustituido o no sustituido,
 alqueno inferior sustituido o no sustituido,
 alquino inferior sustituido o no sustituido,
 10 cicloalquilo sustituido o no sustituido,
 arilo sustituido o no sustituido,
 aralquilo sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,
 15 heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o
 heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido)]; y
 R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa
 un átomo de hidrógeno,
 alquilo inferior sustituido o no sustituido,
 20 alqueno inferior sustituido o no sustituido,
 alquino inferior sustituido o no sustituido,
 aralquilo sustituido o no sustituido,
 heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido,
 heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido,
 25 -COR¹² [en donde
 R¹² representa un átomo de hidrógeno,
 alquilo inferior sustituido o no sustituido,
 alqueno inferior sustituido o no sustituido,
 alquino inferior sustituido o no sustituido,
 30 cicloalquilo sustituido o no sustituido,
 arilo sustituido o no sustituido,
 aralquilo sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,
 35 heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido,
 heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido,
 -NR¹³R¹⁴ (en donde
 R¹³ y R¹⁴ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa
 un átomo de hidrógeno,
 40 alquilo inferior sustituido o no sustituido,
 alqueno inferior sustituido o no sustituido,
 alquino inferior sustituido o no sustituido,
 alcanilo inferior sustituido o no sustituido,
 alcoxi inferior sustituido o no sustituido,
 45 cicloalquilo sustituido o no sustituido,
 arilo sustituido o no sustituido,
 aralquilo sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,
 50 heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o
 heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido), o
 -O¹⁵ (en donde
 R¹⁵ representa un átomo de hidrógeno,
 alquilo inferior sustituido o no sustituido,
 55 alqueno inferior sustituido o no sustituido,
 alquino inferior sustituido o no sustituido,
 cicloalquilo sustituido o no sustituido,
 arilo sustituido o no sustituido,
 aralquilo sustituido o no sustituido,
 60 un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,
 un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,
 heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o
 heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido)];
 siempre que,

cuando R^1 es fenilo sustituido o no sustituido y n es 0, R^2 no es 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo} sustituido o no sustituido,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se describe aquí un derivado de tiazol representados por una fórmula (IB):



(IB)

(en donde

n y R^{1A} tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente;

R^{3B} representa un átomo de hidrógeno,

10 alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alqueno inferior sustituido o no sustituido,

alquino inferior sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o

15 heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido;

R^{4B} representa alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alqueno inferior sustituido o no sustituido,

alquino inferior sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

20 heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o

heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido; y

R^{8B} representa un átomo de hidrógeno,

alquilo inferior sustituido o no sustituido,

alqueno inferior sustituido o no sustituido,

25 alquino inferior sustituido o no sustituido,

cicloalquilo sustituido o no sustituido,

arilo sustituido o no sustituido,

aralquilo sustituido o no sustituido,

un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido,

30 un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido,

heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o

heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En lo sucesivo, los compuestos representados por la fórmula general (I) se denominan Compuestos (I), y lo mismo se aplica a los compuestos de otros números de fórmula.

En la definición de cada grupo en la fórmula general (I), la fórmula general (IA) y la fórmula general (IB):

40 (i) Los ejemplos del radical alquilo inferior del alquilo inferior, alcoxi inferior y los alcanilo inferior incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

45 Los Ejemplos del alquilo C_{1-10} y del radical C_{1-10} alquilo del alcoxi $C1-C10$ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

(ii) Los ejemplos del alqueno inferior incluyen alqueno lineal o ramificado que tiene 2 a 10 átomos de carbono, tal como vinilo, alilo, 1-propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

50 (iii) Los ejemplos de alquino inferior incluyen un alquino lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, tal como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo.

(iv) Los ejemplos de cicloalquilo incluyen un cicloalquilo que tiene 3 a 8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

(v) Los ejemplos del radical arilo del arilo y aralquilo incluyen arilo que tiene 6 a 10 átomos de carbono, tal como fenilo y naftilo.

55 (vi) Los ejemplos del radical heterocíclico aromático del grupo heterocíclico aromático, el heterocíclico-alquilo aromático y el heterocíclico-metilo aromático incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5

miembros o 6 miembros que contienen al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o grupos heterocíclicos bicíclicos o tricíclicos con anillos condensados aromáticos que contienen al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en el que los anillos de 4 a 8 miembros están condensados; tales como furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, N-oxopiridilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo y furo[2,3-b]piridilo.

(vii) Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático monocíclico incluyen los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros descritos en los ejemplos anteriores del grupo heterocíclico aromático (vi), tales como furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, N-oxopiridilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo y piridazinilo.

(viii) Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático de 5 miembros incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 miembros descritos en los ejemplos anteriores del grupo heterocíclico aromático monocíclico (vii), tales como furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo.

(ix) Los ejemplos del grupo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene al menos un átomo de oxígeno incluyen los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 miembros que contienen al menos un átomo de oxígeno de los grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 miembros descritos en los ejemplos anteriores del grupo heterocíclico aromático de 5 miembros (viii), tal como furilo, oxazolilo, isoxazolilo y oxadiazolilo.

(x) Los ejemplos del radical heterocíclico alicíclico del grupo heterocíclico alicíclico, el heterocíclico-alquilo alicíclicos y el heterocíclico-metilo alicíclico incluyen grupos heterocíclicos alicíclicos monocíclicos de 3 miembros a 6 miembros que contienen al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o grupos heterocíclicos alicíclicos con anillos condensados bicíclicos o tricíclicos que contienen al menos un átomo seleccionado entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre en los que los anillos de 4 a 8 miembros están condensados; tales como pirrolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, oxazolinilo, dioxolanilo, dioxanilo, dioxepanilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidropiridazinilo, oxiranilo, oxetanilo, oxolanilo, tiolanilo, tianilo, aziridinilo, azetidínilo, azolidinilo, perhidroxazepinilo, perhidrotiazepinilo, perhidroazepinilo, perhidroazocinilo, perhidrodiazepinilo, succinimido, ftalimido, glutarimido, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decanilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidropirazin[2,1-c][1,4] oxazinilo y octahidropirazin[2,1-c][1,4] tiazinilo.

(xi) Los ejemplos del grupo heterocíclico alicíclico que contiene al menos un átomo de oxígeno incluyen los grupos heterocíclicos alicíclicos que contienen al menos un átomo de oxígeno se describe en los ejemplos anteriores del grupo heterocíclico alicíclico (x), tales como morfolinilo, morfolino, oxazolinilo, dioxolanilo, dioxanilo, dioxepanilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxolanilo, perhidroxazepinilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo, 1,4-dioxa-8-aza-espiro[4,5]decanilo y octahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazinilo.

(xii) Los ejemplos del grupo heterocíclico que tiene un átomo de nitrógeno y que se une a -CO- de -COR⁸ a través del átomo de nitrógeno incluyen grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 miembros o 6 miembros que contienen al menos un átomo de nitrógeno (los grupos heterocíclicos monocíclicos pueden contener cualquier otro átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre); o grupos heterocíclicos bicíclicos o tricíclicos con anillos condensados que contienen al menos un átomo de nitrógeno en el que anillos de 3 a 8 miembros están condensados (los grupos heterocíclicos con anillos condensados pueden contener cualquier otro átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno o átomo de azufre); tales como 1-pirrolilo, 1-pirrolidinilo, morfolino, tiomorfolino, 1-pirazolidinilo, piperidino, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-aziridinilo, 1-azetidínilo, 1-azolidinilo, 1-perhidroazepinilo y 1-perhidroazocinilo.

(xiii) Los ejemplos del radical alquileo del aralquilo, el heterocíclico-alquilo aromático y el heterocíclico-alquilo alicíclico incluyen alquileo lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono, tal como uno producido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los grupos descritos en los ejemplos anteriores de alquilo inferior (i).

(xiv) El halógeno significa cada átomo de flúor, cloro, bromo y yodo.

(xv) Los ejemplos de los sustituyentes (A) en el alquilo inferior sustituido o sustituido en el alquilo C₁-C₁₀ incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como halógeno, hidroxilo, nitro, azido, amino, ciano, carboxi, formilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, alcanoil(inferior)oxi sustituido o no sustituido, alquil(inferior)sulfanilo sustituido o no sustituido, alquil(inferior)amino sustituido o no sustituido, di(alquil inferior)amino sustituido o no sustituido, adamantilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido y heterocíclico-oxi sustituido o no sustituido.

En los ejemplos de los sustituyentes (A), los ejemplos de los sustituyentes (a) en el alcoxi inferior sustituido, el alcanoil(inferior)oxi sustituido, el alquil(inferior)sulfanilo sustituido, el sustituido alquil(inferior)amino y el di(alquil

inferior)amino sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, metoxilamino, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo, cicloalquilo, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, alcanoil(inferior)oxi sustituido o no sustituido, alquil(inferior)amino sustituido o no sustituido, di(alquil inferior)amino sustituidos o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, ariloxi y heterocíclico-oxi.

En los ejemplos de los sustituyentes (a), los ejemplos de los sustituyentes (b) en el alcoxi inferior sustituido, el alcanoil(inferior)oxi sustituido, el alquil(inferior)amino sustituido y el di(alquil inferior)amino sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior, alquil(inferior)amino, di(alquil inferior)amino, arilo, un grupo heterocíclico alicíclico y un grupo heterocíclico aromático.

En los ejemplos de los sustituyentes (a), los ejemplos de los sustituyentes (c) en el arilo sustituido y el grupo heterocíclico aromático sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de la sustituyentes (b), y alquilo inferior.

En los ejemplos de los sustituyentes (a), los ejemplos de los sustituyentes (d) en el grupo heterocíclico alicíclico sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (b), alquilo inferior y oxo.

En los ejemplos de los sustituyentes (a), los ejemplos de los sustituyentes (e) en el adamantilamino sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, oxo y formilo.

En los ejemplos de los sustituyentes (a), los ejemplos de los sustituyentes (f) en el cicloalquilo sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos en los ejemplos de los sustituyentes (a), alquilo inferior, oxo y formilo.

En los ejemplos de los sustituyentes (a), los ejemplos de los sustituyentes (g) en el ariloxi sustituido y el heterocíclico-oxi sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como halógeno, hidroxilo, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo, formilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alcanoil inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo, alcoxi inferior, alquilsulfanilo, alquil(inferior)sulfonilo, alcoxi(inferior)carbonilo, alquil(inferior)aminocarbonilo, di(alquil inferior)aminocarbonilo, alquil(inferior)amino, di(alquil inferior)amino, arilo, un grupo heterocíclico alicíclico, un grupo heterocíclico aromático, ariloxi y heterocíclico-oxi.

En los ejemplos de los sustituyentes (g), los ejemplos de los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido y el alcanoil inferior sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (b).

En los ejemplos de los sustituyentes (A), los sustituyentes (a), los sustituyentes (b), los sustituyentes (c), los sustituyentes (d), los sustituyentes (e), los sustituyentes (f) y los sustituyentes (g), los ejemplos del radical alquilo inferior del alquilo inferior, el alcoxi inferior, el alcanoil inferior, el alcanoil(inferior)oxi, el alquil(inferior)sulfanilo, el alquil(inferior)sulfonilo, el alcoxi(inferior)carbonilo, el alquil(inferior)aminocarbonilo, el dialquil(inferior)aminocarbonilo, el alquil(inferior)amino y el di(alquil inferior)amino; el cicloalquilo; el radical arilo del arilo y el ariloxi; el grupo heterocíclico alicíclico; el grupo heterocíclico aromático; y el halógeno tienen los mismos significados que el alquilo inferior (i), el cicloalquilo (iv), el arilo (v), el grupo heterocíclico alicíclico (x), el grupo heterocíclico aromático (vi) y el halógeno (xiv) definidos anteriormente, respectivamente; el radical heterocíclico del heterocíclico-oxi incluye los grupos descritos en los ejemplos anteriores del grupo heterocíclico alicíclico (x), el grupo heterocíclico aromático (vi) y similares; y los dos radicales alquilo inferiores del di(alquil inferior)aminocarbonilo y el di(alquil inferior)amino pueden ser iguales o diferentes.

(xvi) Los ejemplos de los sustituyentes (B) en el alcanoil inferior sustituido, el alquilo inferior sustituido, el alquilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido y el alcoxi C₁-C₁₀ sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (A), arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, y un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido.

En los ejemplos de los sustituyentes (B), los ejemplos de los sustituyentes (h) en el arilo sustituido y el grupo heterocíclico aromático sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (a) y alquilo inferior.

En los ejemplos de los sustituyentes (B), los ejemplos de los sustituyentes (j) en el grupo heterocíclico alicíclico sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (a), alquilo inferior, oxo y formilo.

En los ejemplos de los sustituyentes (B), los sustituyentes (h) y los sustituyentes (j), el alquilo inferior, el arilo, el grupo heterocíclico alicíclico y el grupo heterocíclico aromático tienen los mismos significados que el alquilo inferior (i), el arilo (v), el grupo heterocíclico alicíclico (x) y el grupo heterocíclico aromático (vi) definidos anteriormente, respectivamente.

5 (xvii) Los ejemplos de los sustituyentes (C) en el cicloalquilo sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (A), alquilo inferior y oxo.

10 En los ejemplos de los sustituyentes (C), el alquilo inferior tiene el mismo significado que el alquilo inferior (i) definido anteriormente.

15 (xviii) Los ejemplos de los sustituyentes (D) en el arilo sustituido, el fenilo sustituido, el aralquilo sustituido, el grupo heterocíclico aromático sustituido, el grupo heterocíclico aromático monocíclico sustituido, el grupo heterocíclico aromático de 5 miembros sustituido, el grupo heterocíclico aromático de 5 miembros sustituido que contiene al menos un átomo de oxígeno, el furilo sustituido, el grupo heterocíclico sustituido que tiene un átomo de nitrógeno y que se une a -CO- de -COR⁸ a través del átomo de nitrógeno, el 6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-ilo sustituido, el heterocíclico-alquilo aromático sustituido y el heterocíclico-metilo aromático sustituido incluyen 1 a 4 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como halógeno, hidroxilo, nitro, azido, amino, ciano, carboxi, formilo, alquilo inferior sustituido o no sustituido, alcanoilo inferior sustituido o no sustituido, alquenilo inferior sustituido o no sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, alcanoil(inferior)oxi sustituido o no sustituido, alquil(inferior)amino sustituido o no sustituido, di(alquil inferior)amino sustituido o no sustituido, alquil(inferior)sulfanilo sustituido o no sustituido, alquil(inferior)sulfonilo sustituido o no sustituido, sulfamoilo, alquil(inferior)aminosulfonilo sustituido o no sustituido, di(alquil inferior)aminosulfonilo sustituido o no sustituido, alcoxi(inferior)carbonilo sustituido o no sustituido, alquil(inferior)aminocarbonilo sustituido o no sustituido, di(alquil inferior)aminocarbonilo sustituido o no sustituido, heterocíclico-carbonilo, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, heterocíclico-oxi sustituido o no sustituido y tri(alquil inferior)sililo.

20 En los ejemplos de los sustituyentes (D), los ejemplos de los sustituyentes en el alquilo inferior sustituido, el alquenilo inferior sustituido, el alquinilo inferior sustituido, el alcanoilo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alcanoil(inferior)oxi sustituido, el alquil(inferior)amino sustituido, el di(alquil inferior)amino sustituido, el alquil(inferior)sulfanilo sustituido, el alquil(inferior)sulfonilo sustituido, el alquilamino(inferior)sulfonilo sustituido, el di(alquil inferior)aminosulfonilo sustituido, el alcoxi(inferior)carbonilo sustituido, el alquil(inferior)aminocarbonilo sustituido y el di(alquil inferior)aminocarbonilo sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (a).

35 En los ejemplos de los sustituyentes (D), los ejemplos de los sustituyentes en el arilo sustituido, el ariloxi sustituido, el grupo heterocíclico aromático sustituido y el grupo heterocíclico-oxi sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (g).

40 En los ejemplos de los sustituyentes (D), los ejemplos de los sustituyentes (k) en el cicloalquilo sustituido y el grupo heterocíclico alicíclico sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (a), alquilo inferior y oxo.

45 En los ejemplos de los sustituyentes (D) y los sustituyentes (k), el radical alquilo inferior del alquilo inferior, el alcanoilo inferior, el alcoxi inferior, el alcanoil(inferior)oxi, el alquil(inferior)amino, el di(alquil inferior)amino, el alquil(inferior)sulfanilo, el alquil(inferior)sulfonilo, el alquilamino(inferior)sulfonilo, el di(alquil inferior)aminosulfonilo, el alcoxi(inferior)carbonilo, el alquil(inferior)aminocarbonilo, el dialquil(inferior)aminocarbonilo y el tri(alquil inferior)sililo; el alquenilo inferior; el alquinilo inferior; el cicloalquilo; el radical arilo del arilo y el ariloxi; el grupo heterocíclico alicíclico; el grupo heterocíclico aromático y el halógeno tienen los mismos significados que los del alquilo inferior (i), el alquenilo inferior (ii), el alquinilo inferior (iii), el cicloalquilo (iv), el arilo (v), el grupo heterocíclico alicíclico (x), el grupo heterocíclico aromático (vi) y el halógeno (xiv), definidos anteriormente, respectivamente; el radical heterocíclico del heterocíclico-carbonilo y el grupo heterocíclico-oxi incluye los grupos descritos en los ejemplos del grupo heterocíclico alicíclico (x) anteriormente descrito y el grupo heterocíclico aromático (vi), y similares; los dos radicales alquilo inferior del di(alquil inferior)amino, el dialquil(inferior)aminocarbonilo y el di(alquil inferior)aminosulfonilo pueden ser iguales o diferentes; y los tres radicales alquilo inferiores del tri(alquil inferior)sililo pueden ser iguales o diferentes.

50 (xix) Los ejemplos de los sustituyentes (E) en el grupo heterocíclico alicíclico sustituido, el grupo heterocíclico alicíclico sustituido que contiene al menos un átomo de oxígeno, el tetrahidropiranilo sustituido, el heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido y el heterocíclico-metilo alicíclico sustituido incluyen de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes, tales como los grupos descritos en los ejemplos de los sustituyentes (D) y oxo.

60

Los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto (I) incluyen sales de adición de ácido, sales metálicas, sales de amonio, sales de adición de aminas orgánicas, sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos (I) incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, sulfato, nitrato y fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato y citrato. Los ejemplos de las sales de metales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de zinc. Los ejemplos de las sales de adición de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen amonio y tetrametilamonio. Los ejemplos de las sales de adición de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de adición de morfolina o piperidina. Los ejemplos de las sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen una sal de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico o ácido glutámico.

Los ejemplos de enfermedades asociadas con el receptora de adenosina A_{2A} , que pueden ser tratadas y/o prevenidas por el antagonista del receptor adenosina A_{2A} de la presente invención, incluyen la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, la encefalopatía por SIDA, la encefalopatía espongiiforme transmisible, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la corea de Huntington, la atrofia sistémica múltiple, la isquemia cerebral, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el trastorno del sueño, la cardiopatía isquémica, la claudicación intermitente, la diabetes, los trastornos de ansiedad (p. ej., el ataque de pánico y el trastorno de pánico, la fobia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, los síntomas físicos de la ansiedad o causados por sustancias), los trastornos del estado de ánimo (p. ej., la depresión, el trastorno distímico, el trastorno del estado de ánimo-circulatorio), el síndrome de piernas inquietas (SPI), la dependencia de drogas (p. ej., la dependencia del alcohol), los trastornos de la alimentación, la epilepsia, la migraña, el dolor crónico del sistema musculoesquelético y similares.

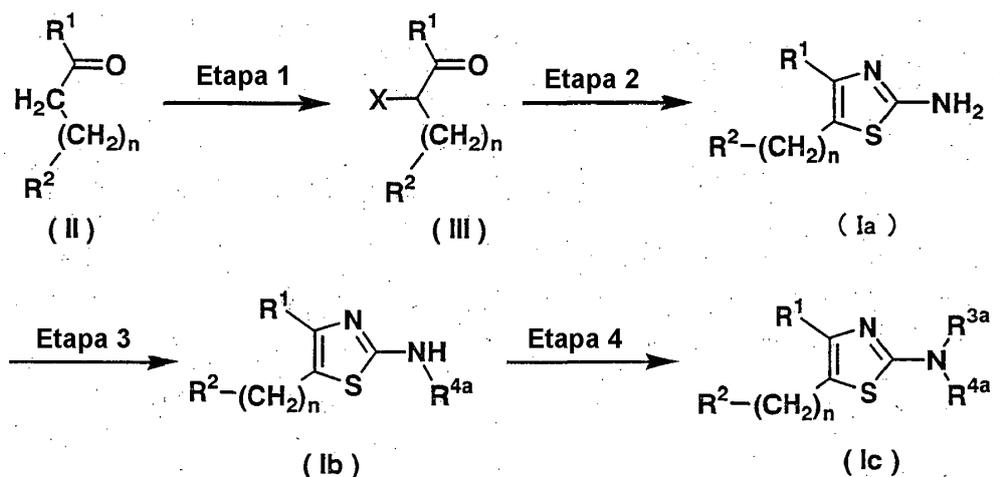
Los procedimientos para preparar compuestos (I) se describen a continuación.

En los siguientes procedimientos de producción, cuando los grupos definidos se someten a cambios en las condiciones de reacción o no son adecuados para llevar a cabo los procedimientos, los compuestos deseados se pueden producir mediante métodos utilizados generalmente en la química orgánica sintética, tales como la protección de grupos funcionales, la eliminación de grupos protectores y similares [p. ej., T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley & Sons Inc. (1999)]. Si fuera necesario, se puede cambiar el orden de las etapas de reacción tal como la introducción de un sustituyente.

Los Compuestos (I) pueden ser producidos de acuerdo con los siguientes procedimientos.

<Método de Producción 1>

Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Ia) en los que R^3 y R^4 son átomos de hidrógeno; los Compuestos (Ib) en los que R^3 es un átomo de hidrógeno, y R^4 es alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido o $-COR^{12}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente); y los compuestos (Ic) en donde R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquilo inferior sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, o heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido o $-COR^{12}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en la Solicitud de Patente Japonesa publicada no examinada Núms. 155871/1993, 193281/1999 o similares, o métodos similares al mismo. Brevemente, pueden ser producidos de acuerdo con las siguientes etapas:



[En las fórmulas, R^1 , R^2 y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente; X representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; R^{3a} y R^{4a} pueden ser iguales o diferentes en la definición de los R^3 y R^4 anteriores, y cada uno representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquínulo inferior sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido, o $-\text{COR}^{12}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente)].

10 Etapa 1:

El Compuesto (III) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (II), que está disponible comercialmente o que se puede obtener, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/35639, la Solicitud de Patente Japonesa No Examinada Publicada Núm. 193281/1999 o similares, o métodos similares a este, con 1 a 200 equivalentes, preferiblemente 1 a 5 equivalentes de un agente de halogenación en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, a una temperatura entre -30°C y 150°C , preferiblemente a una temperatura entre 0°C y 100°C , durante 5 minutos a 48 horas.

Los ejemplos del agente de halogenación incluyen cloro, bromo, yodo, tribromuro de N,N,N,N-tetra-n-butilamonio y tribromuro de piridinio.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetona, 1,4-dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, N,N-dimetilformamida (DMF), ácido acético y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

25 Etapa 2:

El Compuesto (Ia) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (III) con 1 a 20 equivalentes de tiourea en un disolvente inerte para la reacción a una temperatura entre -30°C y 150°C , preferiblemente a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100°C , durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está específicamente limitado, y los ejemplos del mismo incluyen tolueno, hexano, THF, DMF, etanol y acetonitrilo. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

35 Etapa 3:

El Compuesto (Ib) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (III) con 1 a 100 equivalentes de $R^{4a}X^1$ (en donde R^{4a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, X^1 tiene el mismo significado que X ha definido anteriormente), en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de 1 a 100 equivalentes de una base, a una temperatura entre -30°C y 150°C durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, N,N-dimetilacetamida (DMA), 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, N,N-dimetilimidazolidina (DMI), N-metilpirrolidona (NMP) y sulfurano. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y fosfato de potasio. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria de forma individual combinando dos o más.

Etapa 4:

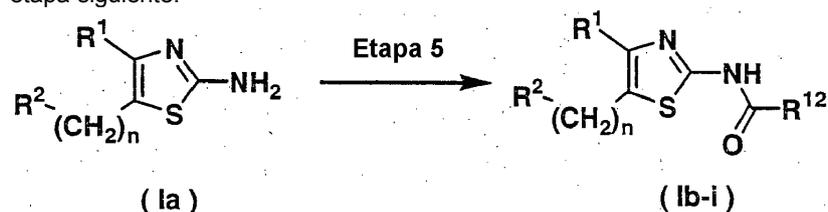
El Compuesto (Ic) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ib) con 1 a 100 equivalentes de $R^{3a}X^2$ (en donde R^{3a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente, X^2 tiene el mismo significado que X definido anteriormente), en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de 1 a 100 equivalentes de una base, a una temperatura entre -30°C y 150°C durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP y sulforano. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DBU, DMAP, acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y fosfato de potasio. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria de forma individual combinando dos o más.

<Método de Producción 2>

Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Ib-i) en los que R^3 es un átomo de hidrógeno y R^4 es $-\text{COR}^{12}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) también pueden ser producidos de acuerdo con la etapa siguiente:



(En las fórmulas, R^1 , R^2 , R^{12} y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente.)

Etapa 5:

El Compuesto (Ib-i) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ia) con 1 a 100 equivalentes de $(R^{12}\text{CO})_2\text{O}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) o $R^{12}\text{COCl}$ (donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de 1 a 100 equivalentes de una base, a una temperatura entre -30°C y 150°C durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP y sulforano. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DBU, DMAP, acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y fosfato de potasio. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria de forma individual combinando dos o más.

En cuanto a otro método para ello, el Compuesto (Ib-i) también se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ia) con 1 a 50 equivalentes de $R^{12}\text{COOH}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) en un disolvente inerte para la reacción, en presencia de 1 a 30 equivalentes de un agente de condensación, opcionalmente en presencia de 1 a 30 equivalentes de un aditivo apropiado, a una temperatura entre -30°C y 100°C durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo,

diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulforano y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

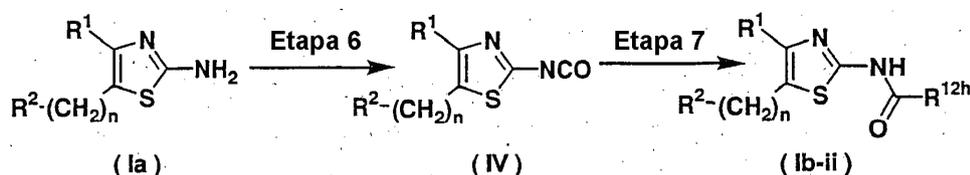
5 Los ejemplos del agente de condensación incluyen diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida, N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), hidrocloreuro de EDC, benzotriazol-1-il-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-tripirrolidinofosfonio (PyBOP) y difenilfosforilazida (DPPA).

10 Los ejemplos del aditivo incluyen hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y trietilamina. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

<Método de Producción 3>

15 Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Ib-II) en los que R^3 es un átomo de hidrógeno, y R^4 es $-\text{COR}^{12h}$ [en donde R^{12h} está en la definición de los anteriores R^{12} y representa un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido que tiene un átomo de nitrógeno y que se une a $-\text{CO}-$ de $-\text{COR}^{12}$ a través del átomo de nitrógeno, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (en donde R^{13} y R^{14} tienen el mismo significado que se ha definido anteriormente, respectivamente) o $-\text{OR}^{15}$ (en donde R^{15} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente)] se puede producir de acuerdo con las siguientes etapas:

20



(En las fórmulas, R^1 , R^2 , R^{12h} y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente).

25 Etapa 6:

El Compuesto (IV) se puede preparar a partir del Compuesto (Ia) de acuerdo con el método descrito en Lecture of Experimental Chemistry (4^a ed.), Vol. 20, págs. 473 a 483, por la Chemical Society of Japan, Maruzen, 1,992, o métodos similares a los mismos.

30

Brevemente, el Compuesto (IV) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ia) con 1 a 20 equivalentes de fosgeno o un equivalente de fosgeno en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de 1 a 100 equivalentes de una base, a una temperatura de entre -30°C y 150°C durante 5 minutos a 72 horas.

35

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulforano y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados. Entre ellos, se prefiere DMF o DMA.

40

Ejemplos del equivalente de fosgeno incluyen trifosgeno y 1,1'-dicarbonilimidazol (CDI).

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, carbonato de potasio e hidróxido de sodio.

45 Etapa 7:

El Compuesto (Ib-ii) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (IV) con 1 a 200 equivalentes de HR^{12h} (en donde R^{12h} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de 1 a 100 equivalentes de una base, a una temperatura entre -30°C y 150°C durante 5 minutos a 72 horas.

50

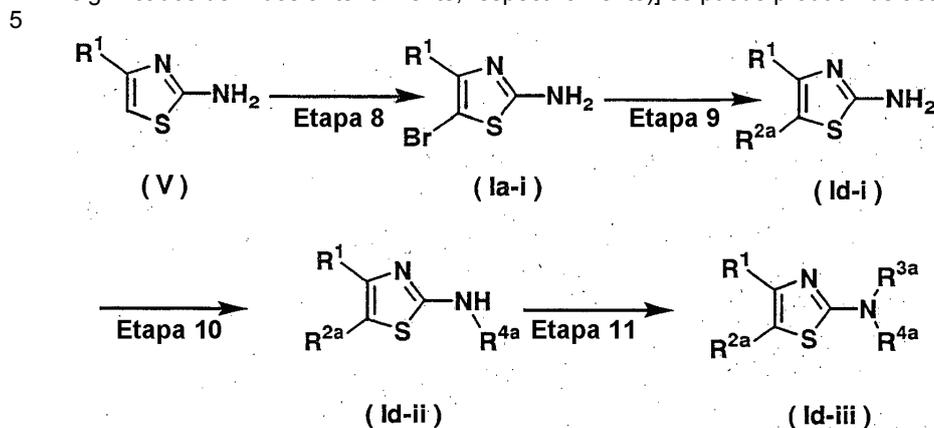
El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulforano y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados. Entre ellos, se prefiere DMF o DMA.

55

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y DBU.

<Método de Producción 4>

Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Id) en los que n es 0 y R^2 es R^{2a} [R^{2a} está en la definición de los anteriores R^2 , y representa un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido que tiene un átomo de nitrógeno y la unión al anillo de tiazol a través del átomo de nitrógeno, o $-NR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente)] se puede producir de acuerdo con las siguientes etapas:



(En las fórmulas, R^1 , R^{2a} , R^{3a} y R^{4a} tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente).

10 Etapa 8:

El Compuesto (Ia-i) se puede producir, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en J. Chem. Soc., pág. 114, 1947 o métodos similares al mismo, mediante el uso de compuesto (V) que está disponible comercialmente o que se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en J. Am. Chem. Soc., Vol. 72, pág. 3722, 1953 o métodos similares al mismo.

15 Brevemente, el Compuesto (Ia-i) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (V) con 1 a 20 equivalentes de un agente de bromación en un disolvente inerte para la reacción a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, durante 5 minutos a 48 horas.

20 El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

25 Los ejemplos del agente de bromación incluyen N-bromosuccinimida, bromo y bromuro de N,N,N,N-tetra-n-butilamonio.

Etapa 9:

30 Entre los compuestos (Id), los compuestos (Id-I) en los que R^3 y R^4 son átomos de hidrógeno se pueden producir de acuerdo con, por ejemplo, el método descrito en EP518731 o métodos similares al mismo, mediante el uso de Compuesto (Ia-i).

35 Brevemente, el Compuesto (Id-i) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-i) con 1 a 200 equivalentes de HR^{2a} (en donde R^{2a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de 1 a 100 equivalentes de una base, a una temperatura entre -30°C y 150°C durante 5 minutos a 72 horas.

40 El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulfurano y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados. Entre ellos, se prefiere DMF o DMA.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, carbonato de potasio e hidróxido de sodio.

45 Etapa 10:

Entre los Compuestos (Id), los Compuestos (Id-ii) en los que R^3 es un átomo de hidrógeno y R^4 es R^{4a} (R^{4a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) se pueden producir de una manera similar a la de la Etapa 3 del Método de Producción 1, utilizando el Compuesto (Id-i).

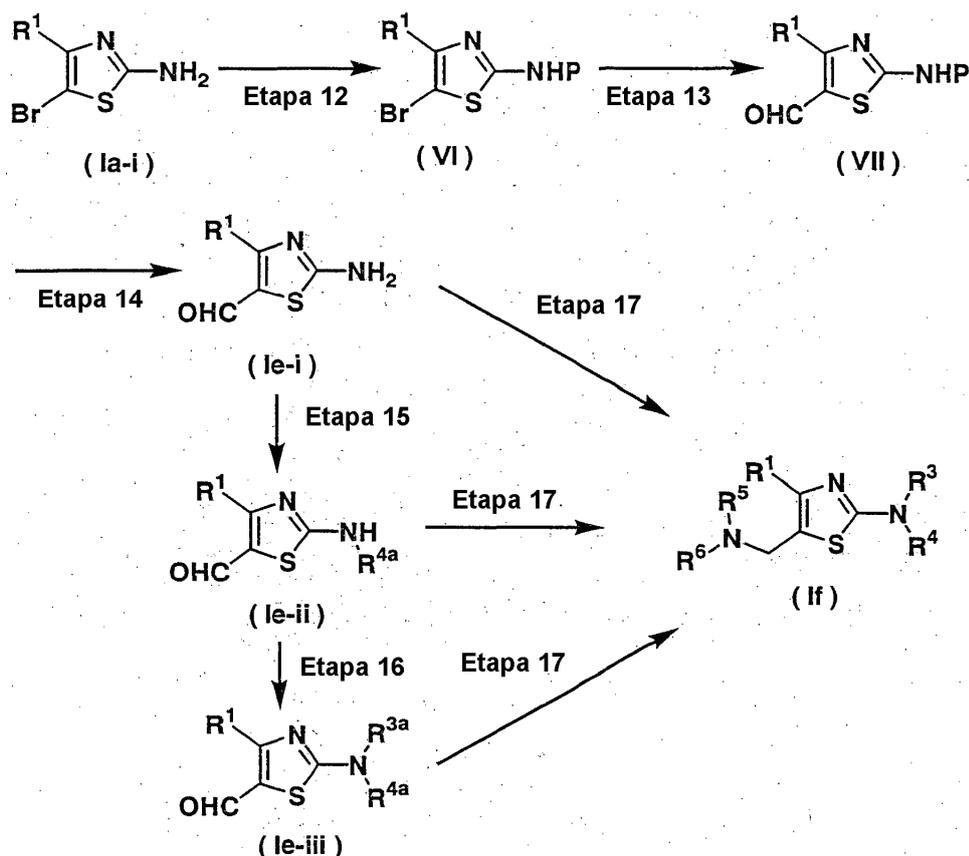
50

Etapa 11:

Entre los Compuestos (Id), los Compuestos (Id-iii) en los que R^3 y R^4 son R^{3a} (R^{3a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) y R^{4a} (R^{4a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente), respectivamente, se pueden producir de una manera similar a la de la Etapa 4 del Método de Producción 1, utilizando el Compuesto (Id-ii).

<Método de Producción 5>

Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Ie) en los que n es 0 y R^2 es formilo, y los Compuestos (If) en los que n es 1 y R^2 es $-NR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente) se pueden producir de acuerdo con las siguientes etapas:



(En las fórmulas, R^1 , R^3 , R^4 , R^{3a} , R^{4a} , R^5 y R^6 tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente; P representa un grupo protector, y los ejemplos del grupo protector incluyen terc-butoxicarbonilo (grupo Boc), benciloxicarbonilo (grupo Z), bencilo, acetilo o benzoilo).

Etapa 12:

El Compuesto (VI) se puede producir de una manera similar a los métodos para la introducción de un grupo protector en un grupo amino, por ejemplo, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, por T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, utilizando el Compuesto (Ia-i) obtenido en la Etapa 8 del Método de Producción 4.

Por ejemplo, entre los Compuestos (VI), los Compuestos (VI-i) en los que P es un grupo Boc se pueden producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-i) con 1 a 30 equivalentes de dicarbonato de di-terc-butilo en un disolvente inerte para la reacción, opcionalmente en presencia de 1 a 30 equivalentes de una base, a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está específicamente limitado, y los ejemplos del mismo incluyen 1,2-dimetoxietano, DMF, dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, xileno, piridina, NMP, DMI, sulforano y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria,

ya sea solos o combinados.

Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, DMAP, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, acetato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y fosfato de potasio. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria de forma individual combinando dos o más.

Etapa 13:

El Compuesto (VII) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (VI) con 1 a 100 equivalentes de un agente de formilación en un disolvente inerte para la reacción en presencia de 1 a 20 equivalentes de una base, a una temperatura entre -78°C y la temperatura ambiente, durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y hexano. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos del agente de formilación incluyen DMF, N-metil-N-fenilformamida, N-metil-N-(2-piridil)formamida y morfolinoformamida. Entre ellos, se prefiere DMF.

Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amida, metil-litio, n-butil-litio, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria de forma individual combinando dos o más.

Etapa 14:

Entre los Compuestos (Ie), los Compuestos (Ie-i) en los que R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno pueden ser producidos de una manera similar a los métodos para la eliminación de un grupo protector, por ejemplo, como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, mediante el uso del Compuesto (VII).

Por ejemplo, cuando P es un grupo Boc, el Compuesto (Ie-i) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (VII) con 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de un ácido en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, a una temperatura entre -30°C y 150°C durante 5 minutos a 48 horas.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, metanol, etanol, THF, acetato de etilo y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

Etapa 15:

Entre los Compuestos (Ie), los Compuestos (Ie-ii) en los que R³ es un átomo de hidrógeno y R⁴ es R^{4a} (R^{4a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) se pueden producir de una manera similar a la de la Etapa 3 del Método de Producción 1, utilizando el Compuesto (Ie-i).

Etapa 16:

Entre los Compuestos (Ie), los Compuestos (Ie-iii) en los que R³ es R^{3a} (R^{3a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) y R⁴ es R^{4a} (R^{4a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) se puede producir de una manera similar a la de la Etapa 4 del Método de Producción 1, utilizando el Compuesto (Ie-ii).

Etapa 17:

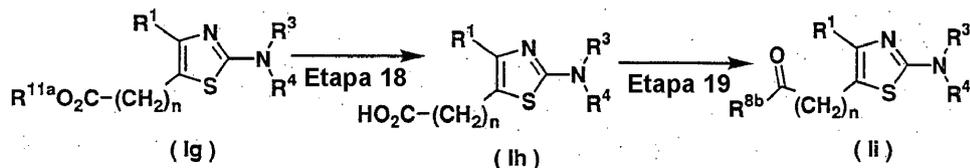
El Compuesto (If) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ie-i), el Compuesto (Ie-ii) o el Compuesto (Ie-iii) con 1 a 200 equivalentes de HNR⁵R⁶ (en donde R⁵ y R⁶ tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente) en un disolvente inerte para la reacción en presencia de 1 a 50 equivalentes de un agente reductor, a una temperatura entre -30°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, durante 5 minutos a 48 horas.

Los ejemplos del agente reductor incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio y cianoborohidruro de sodio. Entre ellos, se prefiere triacetoxiborohidruro de sodio.

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, THF, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMF y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

5 <Método de Producción 6>

Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Ih) en los que R² es -COOH, y los Compuestos (II) en los que R² es -COR^{8b} [en donde R^{8b} está en la definición del anterior R⁸, y representa un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido que tiene un átomo de nitrógeno y que se une a -CO- de -COR⁸ a través del átomo de nitrógeno, o -NR⁹R¹⁰ (en donde R⁹ y R¹⁰ tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente)] se pueden producir de acuerdo con las siguientes etapas:



15 (En las fórmulas, R¹, R³, R⁴, R^{8b} y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente; R^{11a} está en la definición de los anteriores R¹¹ y representa alquilo inferior o bencilo).

Etapa 18:

20 El Compuesto (Ih) se puede producir por ejemplo, de una manera similar a los métodos para la eliminación de un grupo protector como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, de T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, mediante el uso de un Compuesto (Ig) en donde R² es -COOR^{11a} (en donde R^{11a} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) entre los Compuestos (I) obtenidos de acuerdo con el Método de Producción 1.

25 Por ejemplo, cuando R^{11a} es metilo o etilo, el Compuesto (Ih) se puede producir tratando el Compuesto (Ig) con 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de una base en un disolvente que contiene agua, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado durante 5 minutos a 48 horas.

30 El disolvente no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen metanol, etanol, propanol, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, diclorometano y DMF. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio.

35 Adicionalmente, por ejemplo, cuando R^{11a} es terc-butilo, el Compuesto (Ih) se puede producir tratando el Compuesto (Ig) con 1 equivalente a una cantidad en gran exceso de un ácido en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción, a una temperatura entre -30°C y 100°C durante 5 minutos a 48 horas.

40 El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen metanol, etanol, propanol, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, DMF y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico.

45 Etapa 19:

50 El Compuesto (II) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ih) con 1 a 100 equivalentes de HR^{8b} (en donde R^{8b} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción en presencia de 1 a 30 equivalentes de un agente de condensación adecuado y opcionalmente en presencia de 1 a 30 equivalentes de un aditivo apropiado, a una temperatura entre -30°C y 100°C durante 5 minutos a 72 horas.

55 El disolvente no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulforano y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

Los ejemplos del agente de condensación incluyen DCC, diisopropilcarbodiimida, EDC, hidrocioruro de EDC, BOP,

PyBOP y DPPA.

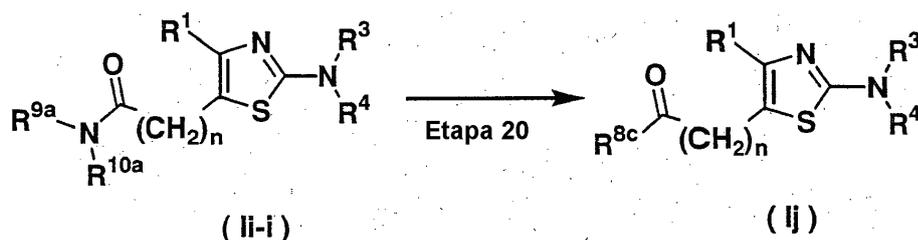
Los ejemplos del aditivo incluyen hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y trietilamina, y éstos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

5

<Método de Producción 7>

10

Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Ij) en donde R^2 es $-\text{COR}^{8c}$ (en donde R^{8c} está en la definición de los anteriores R^8 , y representa alquilo inferior sustituido o no sustituido, alqueno inferior sustituido o no sustituido, alquinilo inferior sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático o sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido) se pueden producir de acuerdo con las siguientes etapas:



15

(En las fórmulas, R^1 , R^3 , R^4 , R^{8c} y n tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente; R^{9a} representa el mismo alcoxi inferior que antes; y R^{10a} representa el mismo alquilo inferior que se ha definido anteriormente.)

20

Etapa 20:

25

El compuesto (Ij) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (II-i) obtenido en el Método de Producción 6 con 1 a 50 equivalentes de $R^{8c}M$ (en donde R^{8c} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente; M representa un metal del grupo de MgCl , MgBr , MgI , Li , ZnCH_3 , ZnCH_2CH_3 , $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_2$ o similares), en un disolvente inerte para la reacción a una temperatura entre -78°C y el punto del disolvente utilizado durante 5 minutos a 48 horas de ebullición.

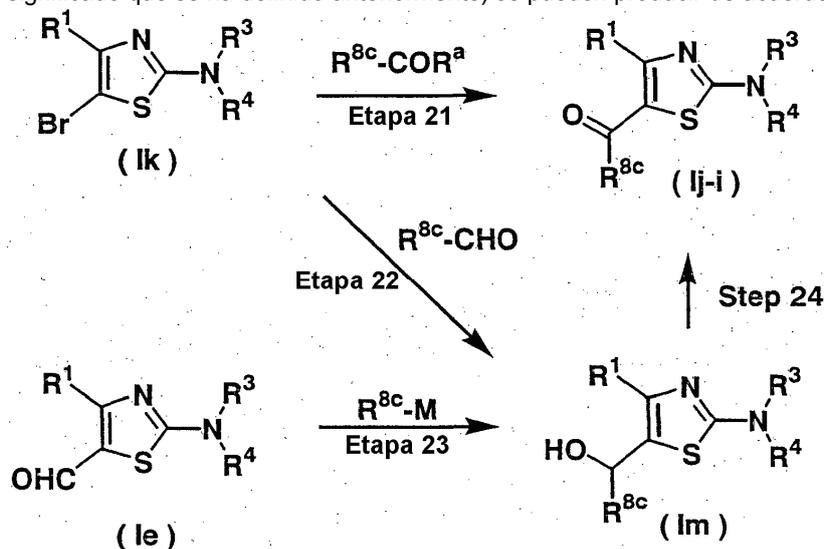
30

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y tolueno. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

<Método de Producción 8>

35

Entre los Compuestos (I), los Compuestos (Ij-l) en los que n es 0 y R^2 es $-\text{COR}^{8c}$ (en donde R^{8c} tiene el mismo significado que se ha definido anteriormente) se pueden producir de acuerdo con las siguientes etapas:



[En las fórmulas, R^1 , R^3 , R^4 , R^{8c} y M tienen los mismos significados que se han definido anteriormente, respectivamente; R^a tiene el mismo alcoxi inferior que se ha definido anteriormente, o representa $-NR^{b1}R^{b2}$ (en donde R^{b1} y R^{b2} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa el mismo alquilo inferior que se ha definido anteriormente o el mismo alcoxi inferior que se ha definido anteriormente).]

5 Etapa 21:

10 El Compuesto (Ij-i) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ik) con 1 a 100 equivalentes de $R^{8c}-COR^a$ en un disolvente inerte para la reacción en presencia de 1 a 20 equivalentes de una base, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente durante 5 minutos a 48 horas.

15 Los compuestos (Ia-i) obtenidos en la etapa 8 del Método de Producción 4; o los compuestos obtenidos a partir del Compuesto (Ia-i) de una manera similar a la de la Etapa 3 del Método de Producción 1 o en el Etapa 3 y el Etapa 4 del Método de Producción 1 se utilizan como compuesto de partida (Ik).

El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y hexano. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

20 Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amida, metil-litio, n-butil-litio, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria de forma individual combinando dos o más.

25 Etapa 22:

El Compuesto (Im) se puede producir haciendo reaccionar el Compuesto (Ik) con 1 a 100 equivalentes de $R^{8c}CHO$ en un disolvente inerte para la reacción en presencia de 1 a 20 equivalentes de una base a una temperatura entre -78°C y la temperatura ambiente durante 5 minutos a 48 horas.

30 El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y hexano. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

35 Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamido de litio, bis(trimetilsilil)amida, metil-litio, n-butil-litio, hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria de forma individual combinando dos o más. se puede utilizar una mezcla con

40 Etapa 23:

El Compuesto (Im) también puede ser producido haciendo reaccionar el Compuesto (Ie) obtenido en el Método de Producción 5, con 1 a 50 equivalentes de $R^{8c}M$ (en donde R^{8c} y M tienen los mismos significados definidos anteriormente, respectivamente) en un disolvente inerte para la reacción a una temperatura entre -78°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado, durante 5 minutos a 48 horas.

45 El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y tolueno. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

50 Etapa 24:

Compuesto (Ij-i) se puede producir tratando el Compuesto (Im) con 1 a 100 equivalentes de un agente oxidante en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para la reacción a una temperatura entre -78°C y el punto de ebullición el disolvente utilizado, durante 5 minutos a 48 horas.

55 El disolvente inerte para la reacción no está limitado específicamente, y sus ejemplos incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulforano y agua. Estos pueden ser utilizados en la presente memoria, ya sea solos o combinados.

60 Los ejemplos del agente oxidante incluyen el ácido crómico, clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), dimetilsulfóxido (DMSO)-cloruro de oxalilo, DMSO-diciclohexilimida (DCC), perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), reactivo de Dess-Martin (DMP: 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1H)-ona, Lecture of Experimental Chemistry, 5ª Ed., Vol. 15, pág. 27, por la Chemical Society of Japan, Maruzen, 2003), ácido 2-

yodóxilbenzoico (IBX), N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO) y dióxido de manganeso.

Además, la transformación del grupo funcional contenido en R¹, R², R³ o R⁴ en los Compuestos (I) se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier método conocido que no sean las etapas descritas anteriormente (por ejemplo, los métodos descritos en Comprehensive Organic Transformations, por RC Larock, 1989) o métodos similares a los mismos.

Combinando apropiadamente los procedimientos descritos anteriormente y similares, se pueden obtener los Compuestos (I) que tienen los grupos funcionales deseados en las posiciones deseadas.

Los intermedios y los compuestos deseados en los procedimientos de producción descritos anteriormente pueden aislarse y purificarse combinando apropiadamente los métodos de separación y purificación utilizados convencionalmente en química orgánica sintética, por ejemplo, filtración, extracción, lavado, secado, concentración, recristalización, y diversos tipos de cromatografía. Los compuestos intermedios también pueden ser sometidos a las reacciones subsiguientes sin purificación.

Para algunos de los Compuestos (I), pueden existir estereoisómeros tales como regioisómeros, isómeros geométricos, isómeros ópticos, tautómeros, y se pueden utilizar todos los posibles isómeros que los incluyen y mezclas de los mismos para los antagonistas de los receptores adenosina A_{2A} de la presente invención.

Cuando se desea obtener una sal del Compuesto (I), en el caso en el que el Compuesto (I) se produce en forma de la sal, se puede purificar como tal, pero cuando éste se produce en el estado libre, se puede convertir en una sal por medio de disolución o suspensión en un disolvente apropiado y a continuación adición de un ácido o una base al mismo.

Adicionalmente, los Compuestos (I) y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden existir en forma de aductos con agua o diversos disolventes, y estos aductos pueden ser utilizados también para el antagonista del receptor adenosina A_{2A} de la presente invención.

Los ejemplos específicos de compuestos (I) se muestran en la Tabla 1 a la Tabla 8, incluyendo los ejemplos de referencia, así como ejemplos de los compuestos de la presente invención. Sin embargo, los compuestos utilizables en la presente invención o los compuestos de la presente invención no debe limitarse a éstos.

Tabla 1

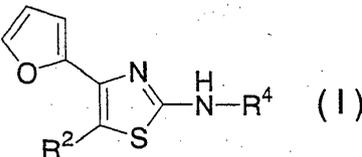
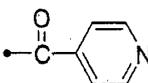
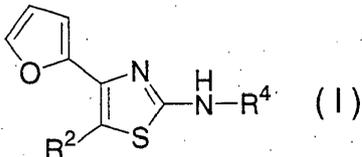
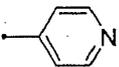
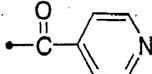
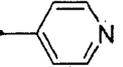
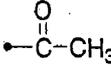
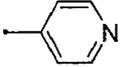
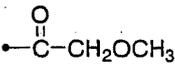
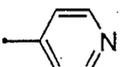
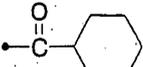
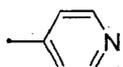
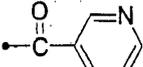
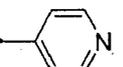
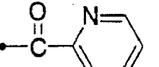
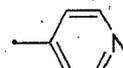
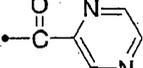
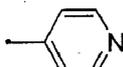
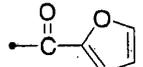
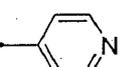
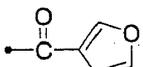
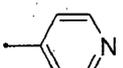
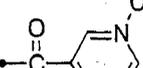
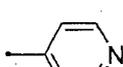
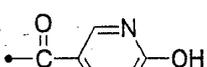
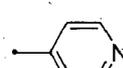
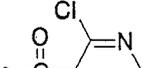
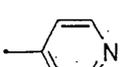
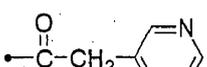
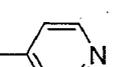
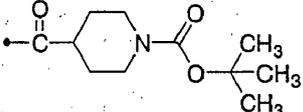
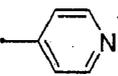
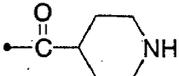
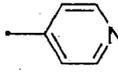
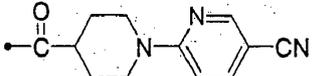
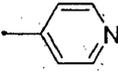
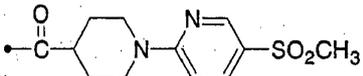
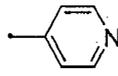
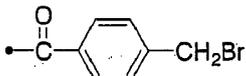
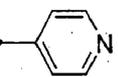
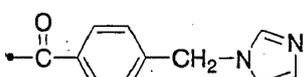
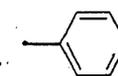
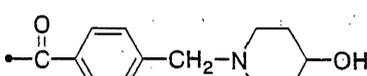
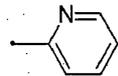
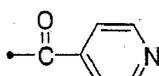
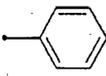
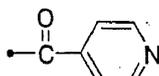
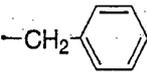
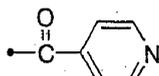
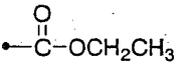
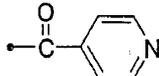
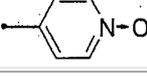
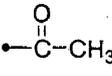
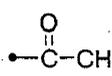
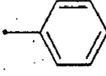
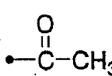
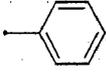
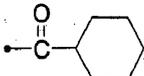
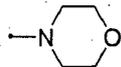
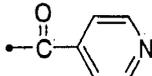
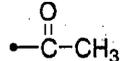
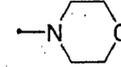
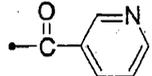
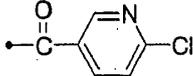
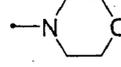
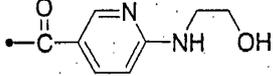
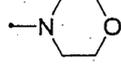
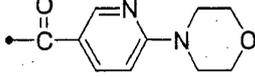
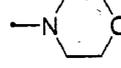
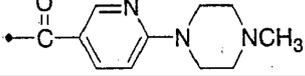
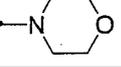
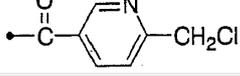
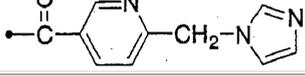
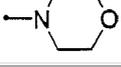
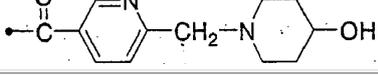
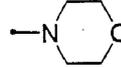
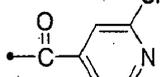
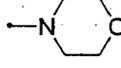
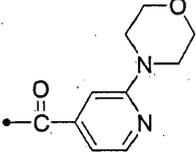
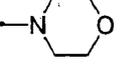
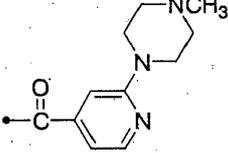
		
Compuesto Núm.	R ²	R ⁴
j (ref.)	Br	

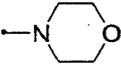
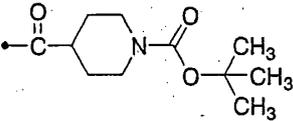
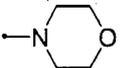
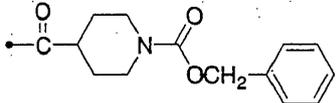
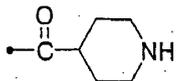
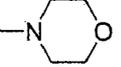
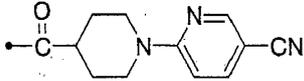
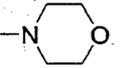
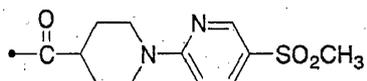
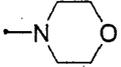
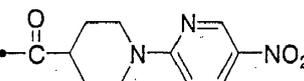
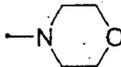
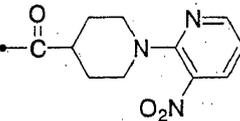
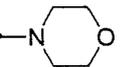
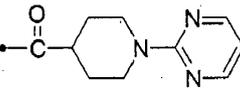
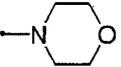
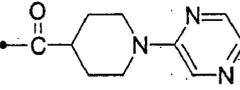
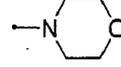
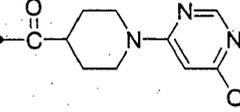
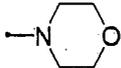
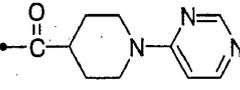
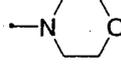
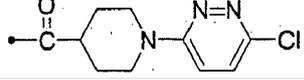
Tabla 2

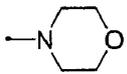
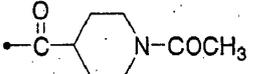
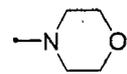
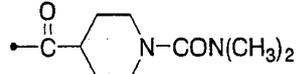
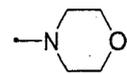
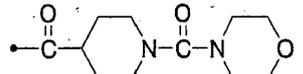
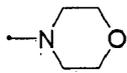
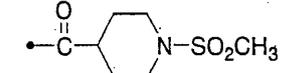
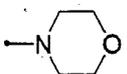
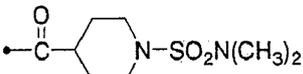
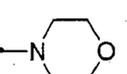
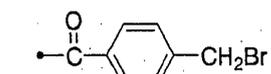
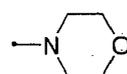
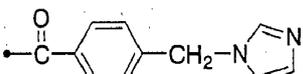
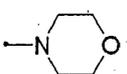
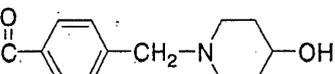
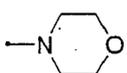
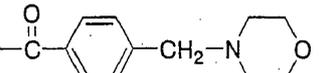
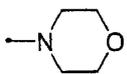
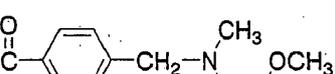
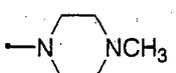
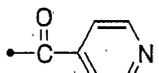
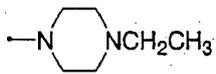
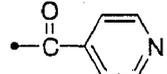
		
Compuesto Núm.	R ²	R ⁴
1 (ref.)		
2 (ref.)		

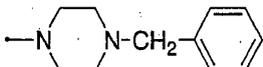
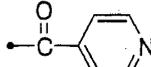
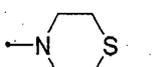
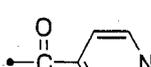
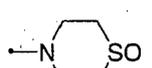
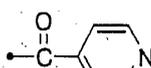
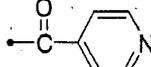
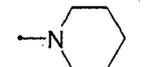
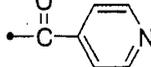
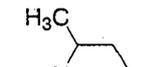
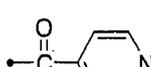
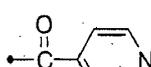
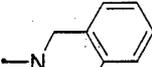
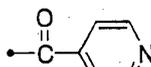
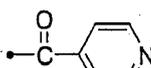
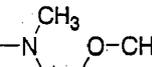
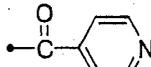
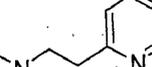
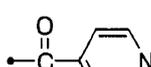
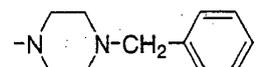
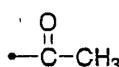
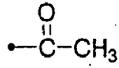
		
3 (ref.)		
4 (ref.)		
5 (ref.)		
6 (ref.)		
7 (ref.)		
8 (ref.)		
9 (ref.)		
10 (ref.)		
11 (ref.)		
12 (ref.)		
13 (ref.)		
14 (ref.)		

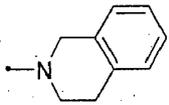
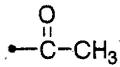
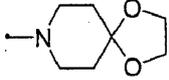
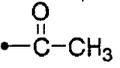
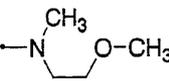
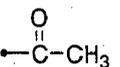
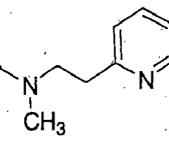
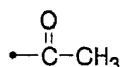
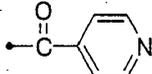
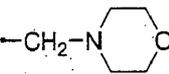
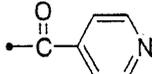
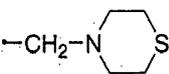
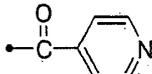
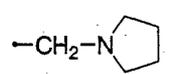
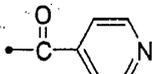
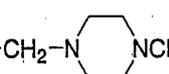
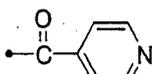
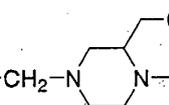
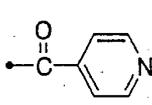
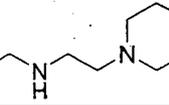
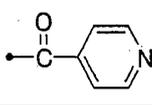
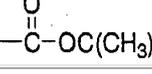
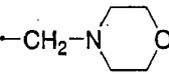
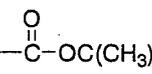
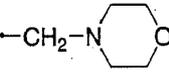
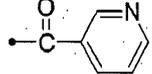
15 (ref.)		
16 (ref.)		
17 (ref.)		
18 (ref.)		
19 (ref.)		
20 (ref.)		
21 (ref.)		
22 (ref.)		
23 (ref.)		
24 (ref.)		
25 (ref.)		
26 (ref.)		
27 (ref.)		
28 (ref.)		

29 (ref.)		
30 (ref.)		
31 (ref.)		
32 (ref.)		
33 (ref.)		
34 (ref.)		
35 (ref.)		
36 (ref.)		
37 (ref.)		
38 (ref.)		
39 (ref.)		
40 (ref.)		
41 (ref.)		

42 (ref.)		
43 (ref.)		
44 (ref.)		
45 (ref.)		
46 (ref.)		
47 (ref.)		
48 (ref.)		
49 (ref.)		
50 (ref.)		
51 (ref.)		
52 (ref.)		
53 (ref.)		

54 (ref.)		
55 (ref.)		
56 (ref.)		
57 (ref.)		
58 (ref.)		
59 (ref.)		
60 (ref.)		
61 (ref.)		
62 (ref.)		
63 (ref.)		
64 (ref.)		
65 (ref.)		
66 (ref.)		
67 (ref.)		

68 (ref.)		
69 (ref.)		
70 (ref.)		
71 (ref.)		
72 (ref.)		
73 (ref.)		
74 (ref.)		
75 (ref.)		
76 (ref.)	$\text{-N(CH}_3)_2$	
77 (ref.)		
78 (ref.)		
79 (ref.)		
80 (ref.)		

81 (ref.)		
82 (ref.)		
83 (ref.)		
84 (ref.)		
85 (ref.)	-CHO	
86 (ref.)		
87 (ref.)		
88 (ref.)		
89 (ref.)		
90 (ref.)		
91 (ref.)		
92 (ref.)	-CHO	
93 (ref.)		
94 (ref.)		

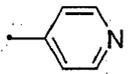
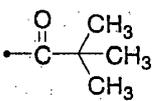
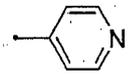
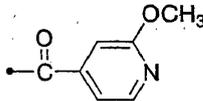
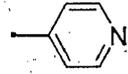
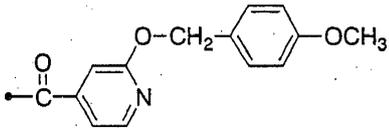
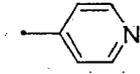
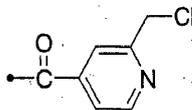
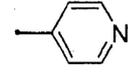
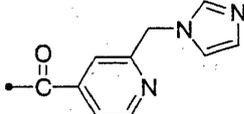
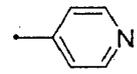
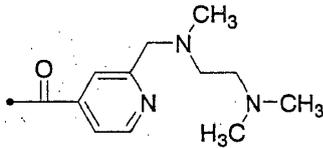
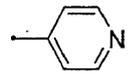
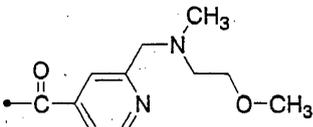
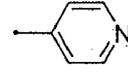
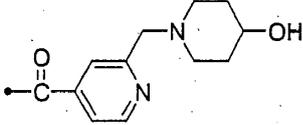
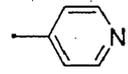
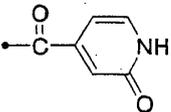
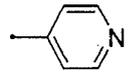
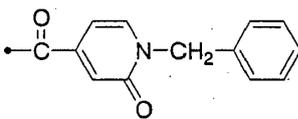
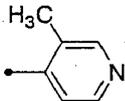
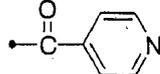
95 (ref.)		
96		
97 (ref.)		
98 (ref.)		
99		

Tabla 3

Compuesto Núm.	R ²	R ⁴	Z
100 (ref.)			-Br

Tabla 4

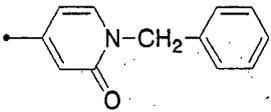
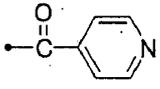
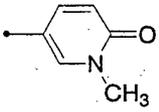
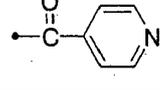
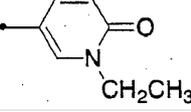
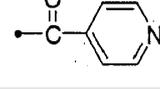
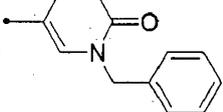
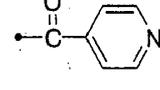
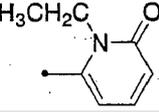
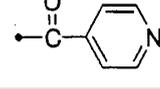
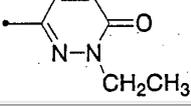
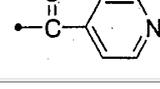
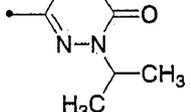
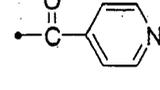
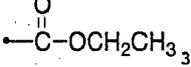
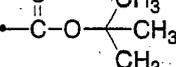
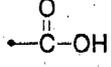
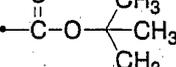
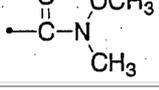
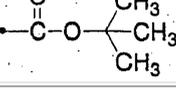
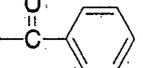
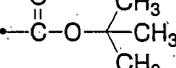
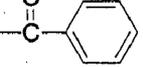
Compuesto Núm.	R ²	R ⁴
101 (ref.)		
102 (ref.)		
103 (ref.)		

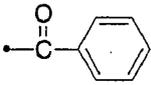
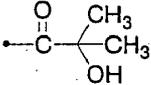
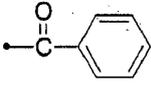
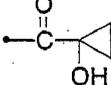
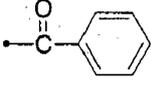
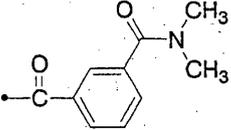
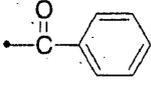
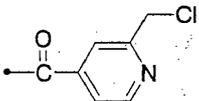
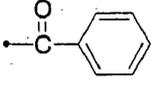
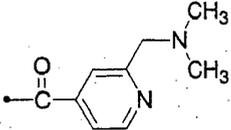
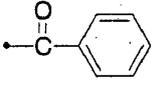
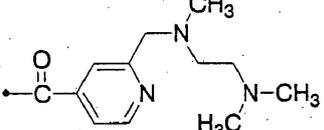
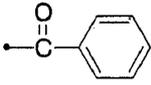
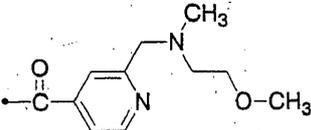
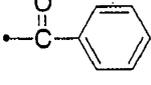
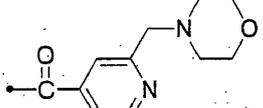
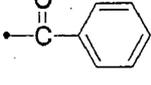
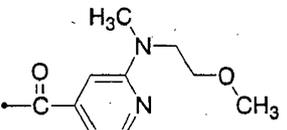
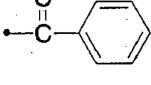
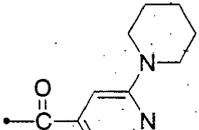
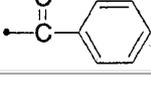
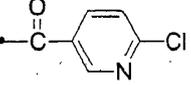
104 (ref.)		
105 (ref.)		
106 (ref.)		
107 (ref.)		
108 (ref.)		
109 (ref.)		
110 (ref.)		
111 (ref.)		
112 (ref.)		
113 (ref.)		
114 (ref.)		

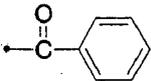
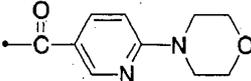
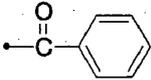
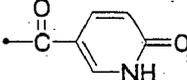
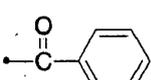
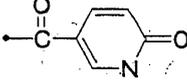
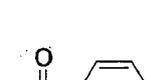
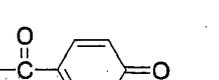
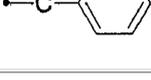
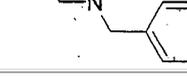
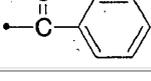
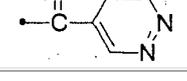
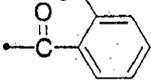
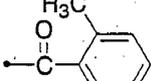
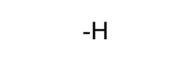
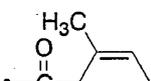
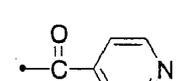
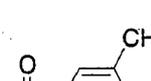
115 (ref.)		
116 (ref.)		
117 (ref.)		
118 (ref.)		
119 (ref.)		

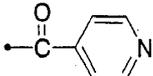
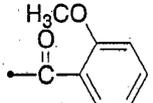
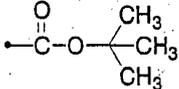
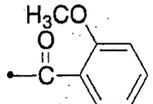
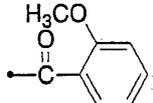
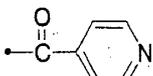
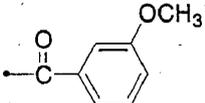
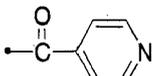
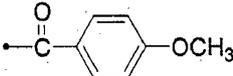
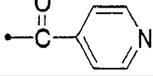
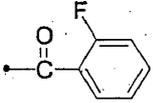
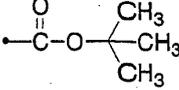
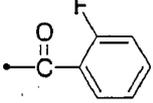
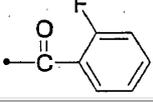
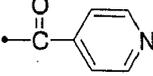
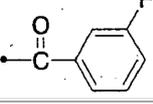
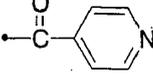
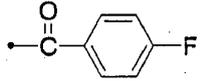
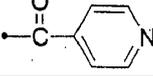
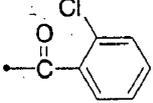
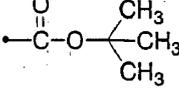
Tabla 5

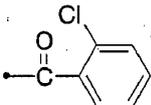
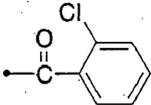
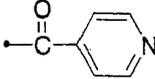
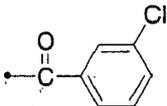
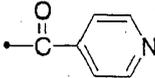
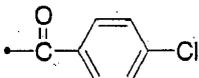
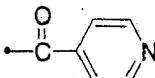
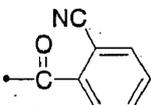
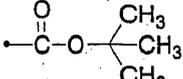
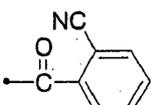
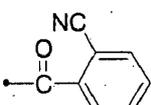
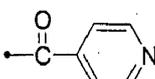
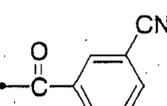
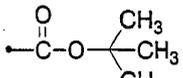
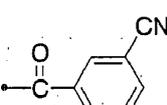
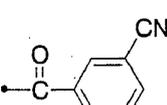
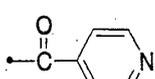
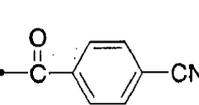
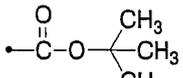
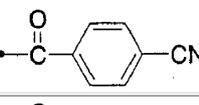
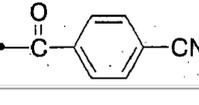
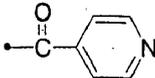
 $\text{R}^2 \quad \text{N}-\text{R}^4 \quad (I)$		
Compuesto Núm.	R ²	R ⁴
120 (ref.)		
121 (ref.)		
122 (ref.)		
123 (ref.)		
124 (ref.)		

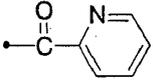
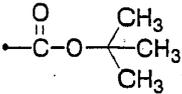
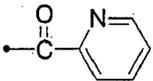
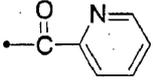
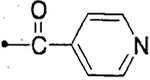
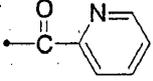
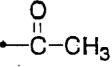
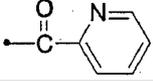
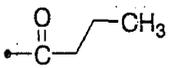
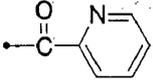
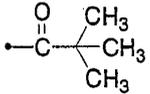
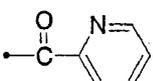
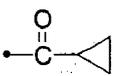
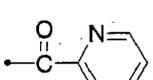
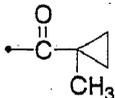
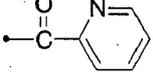
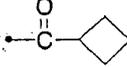
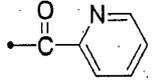
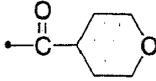
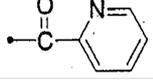
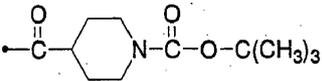
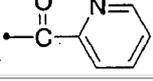
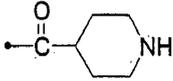
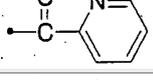
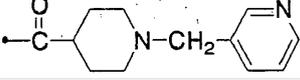
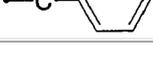
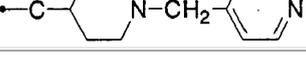
125 (ref.)		
126 (ref.)		
127 (ref.)		
128 (ref.)		
129 (ref.)		
130 (ref.)		
131 (ref.)		
132 (ref.)		
133 (ref.)		
134 (ref.)		
135		
136 (ref.)		-H

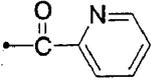
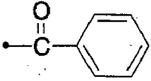
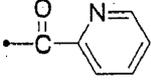
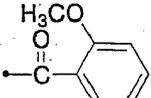
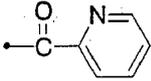
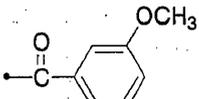
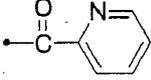
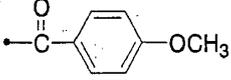
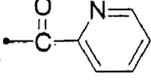
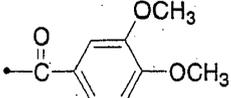
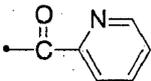
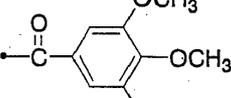
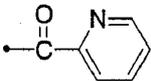
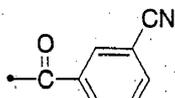
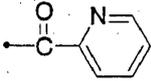
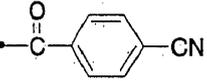
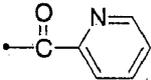
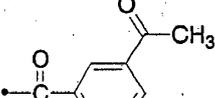
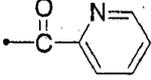
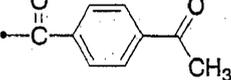
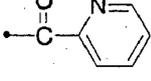
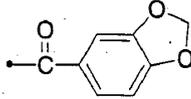
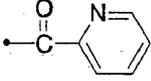
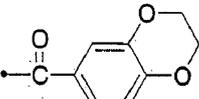
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		
144		
145		
146		
147		

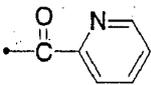
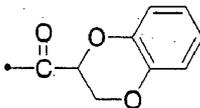
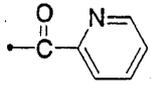
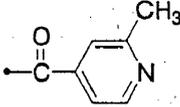
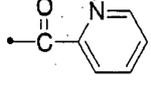
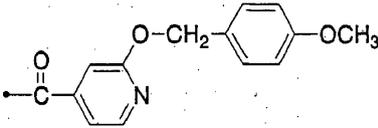
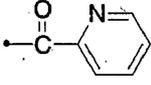
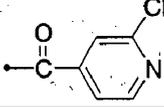
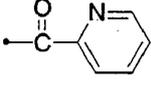
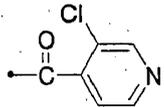
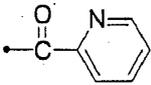
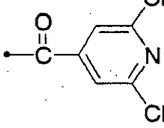
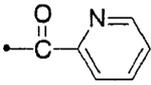
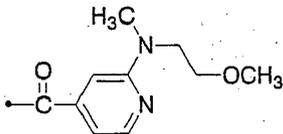
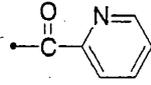
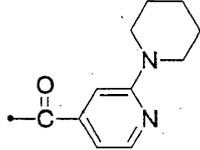
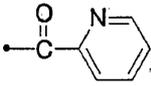
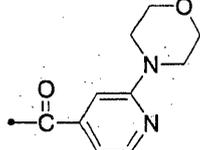
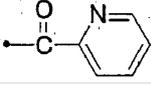
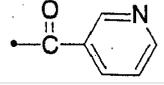
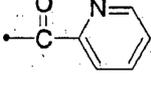
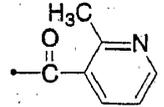
148		
149		
150		
151		
152		
153		
154		
155 (ref.)		-H
156		
157		
158 (ref.)		-H
159		

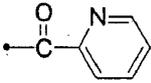
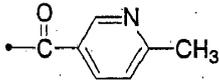
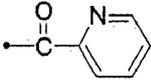
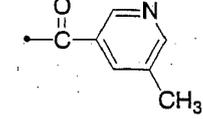
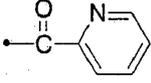
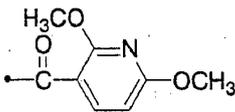
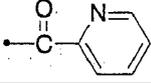
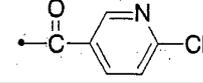
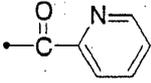
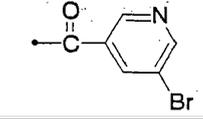
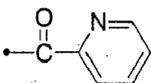
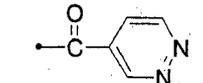
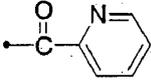
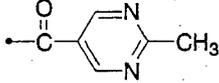
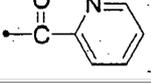
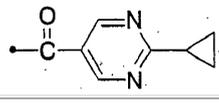
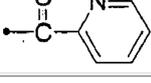
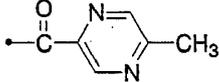
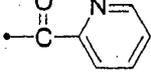
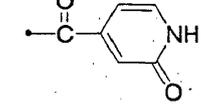
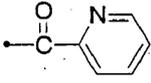
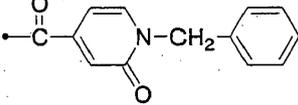
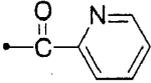
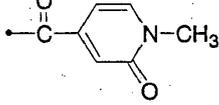
160		
161		
162 (ref.)		-H
163		
164		
165		
166		
167 (ref.)		-H
168		
169		
170		
171		

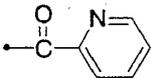
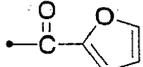
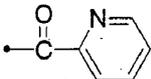
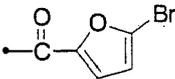
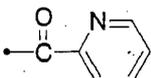
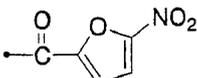
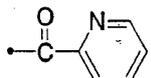
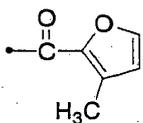
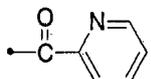
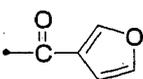
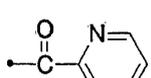
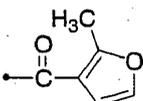
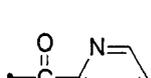
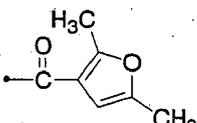
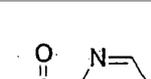
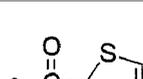
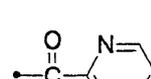
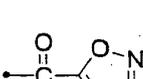
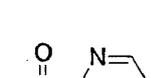
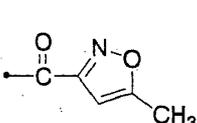
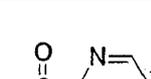
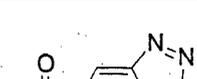
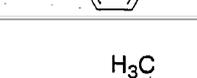
172 (ref.)		-H
173		
174		
175		
176		
177 (ref.)		-H
178		
179		
180 (ref.)		-H
181		
182		
183(ref.)		-H
184		

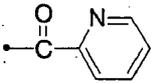
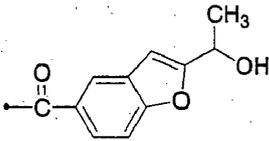
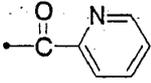
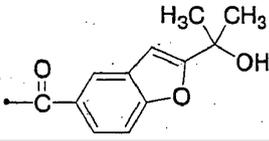
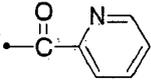
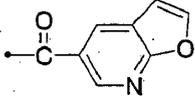
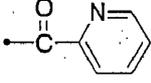
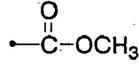
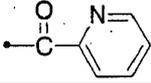
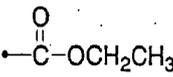
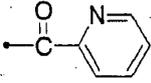
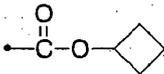
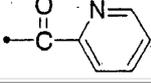
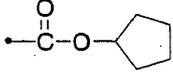
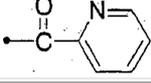
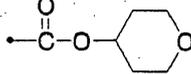
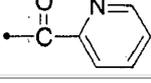
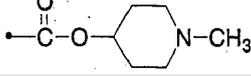
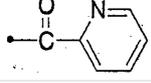
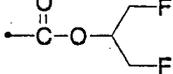
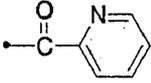
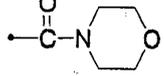
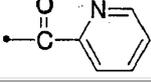
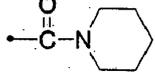
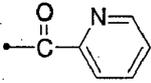
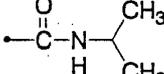
185		
186 (ref.)		-H
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		
194		
195		
196		
197		
198		

199		
200		
201		
202		
203		
204		
205		
206		
207		
208		
209		
210		

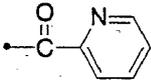
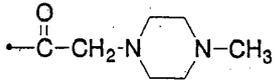
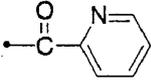
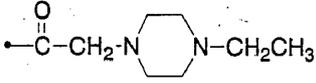
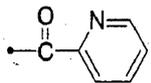
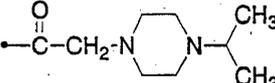
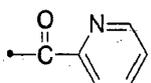
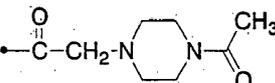
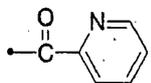
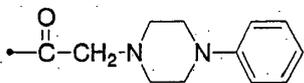
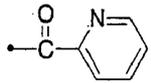
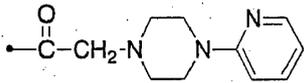
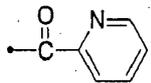
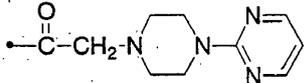
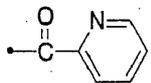
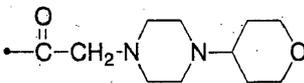
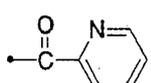
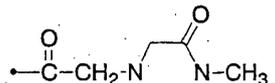
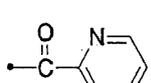
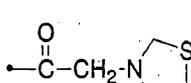
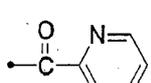
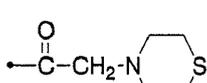
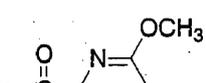
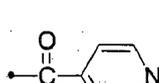
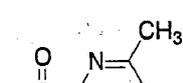
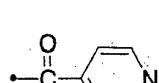
211		
212		
213		
214		
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		

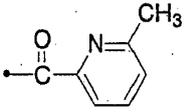
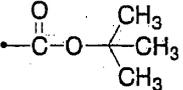
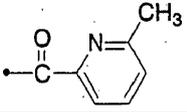
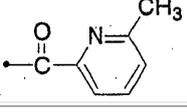
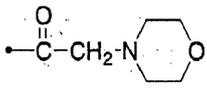
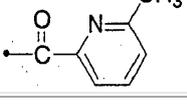
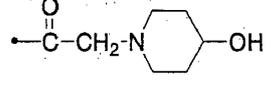
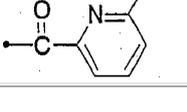
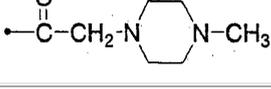
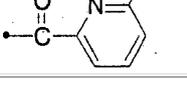
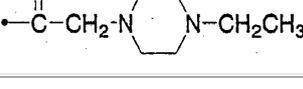
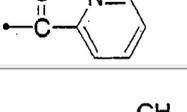
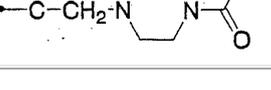
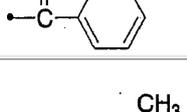
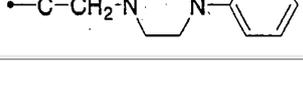
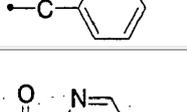
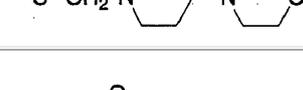
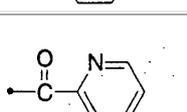
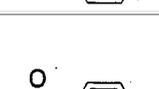
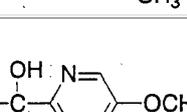
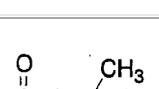
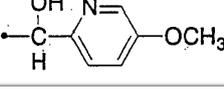
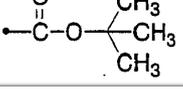
222		
223		
224		
225		
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		
233		

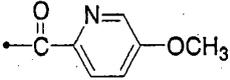
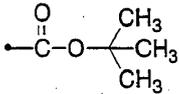
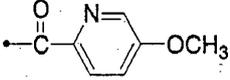
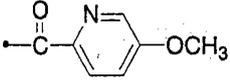
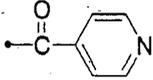
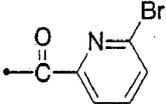
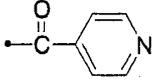
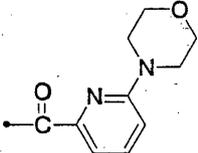
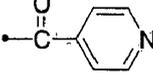
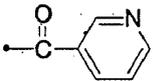
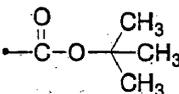
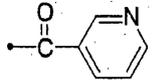
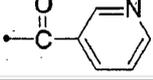
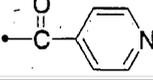
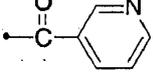
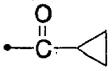
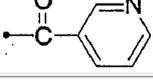
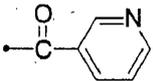
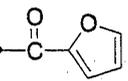
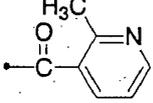
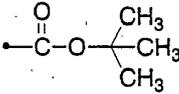
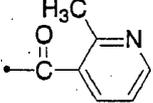
234		
235		
236		
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		
245		

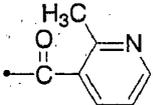
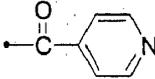
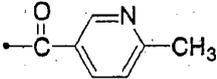
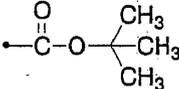
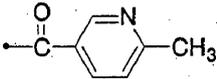
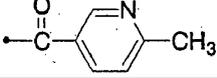
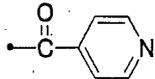
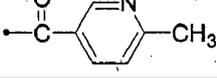
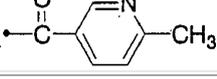
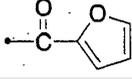
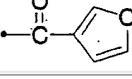
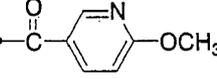
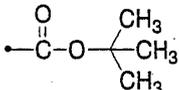
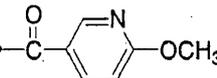
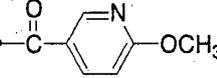
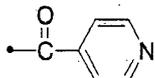
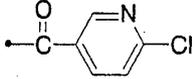
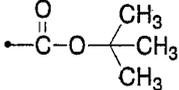
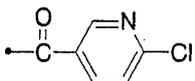
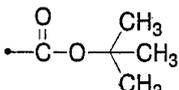
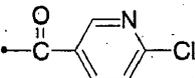
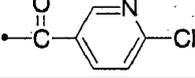
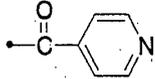
246		
247		
248		
249		
250		
251 (ref.)		
252 (ref.)		
253 (ref.)		
254 (ref.)		
255		
256		
257		
258 (ref.)		

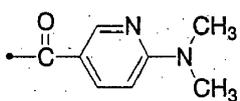
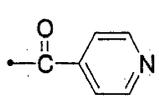
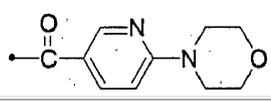
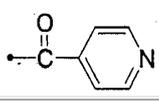
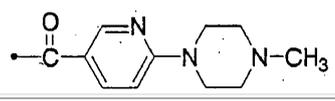
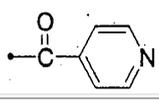
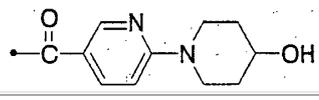
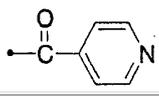
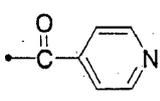
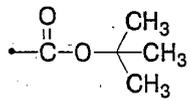
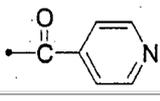
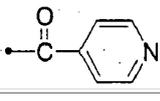
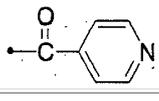
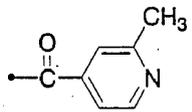
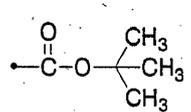
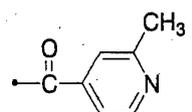
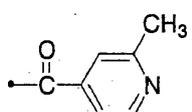
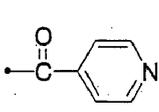
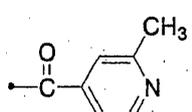
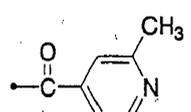
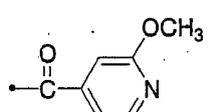
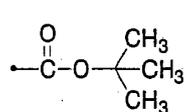
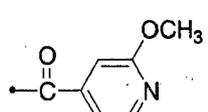
259 (ref.)		
260 (ref.)		
261 (ref.)		
262		
263		
264		
265		
266		
267		
268		
269		
270		
271		

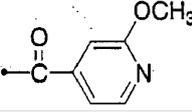
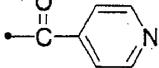
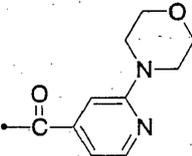
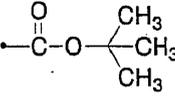
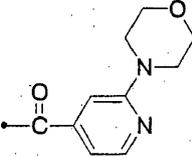
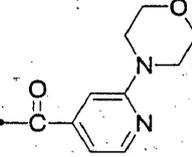
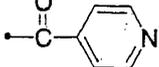
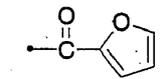
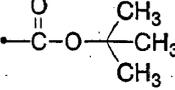
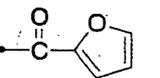
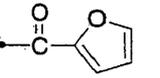
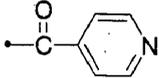
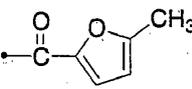
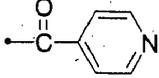
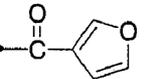
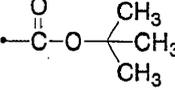
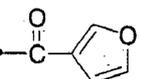
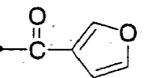
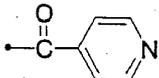
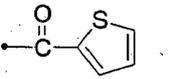
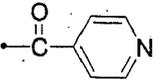
272		
273		
274		
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		
283		
284		

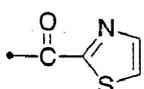
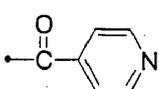
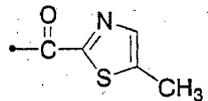
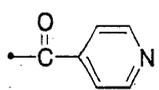
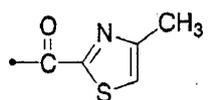
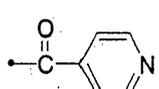
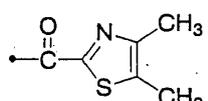
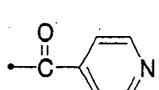
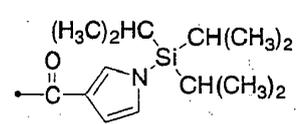
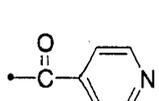
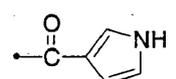
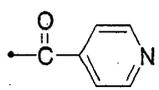
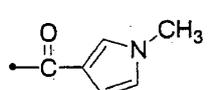
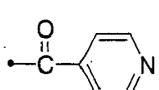
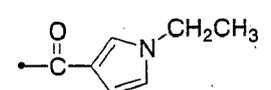
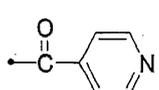
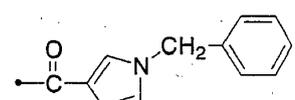
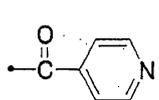
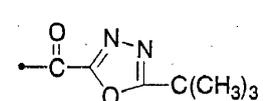
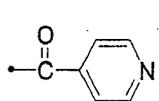
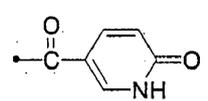
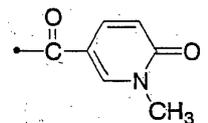
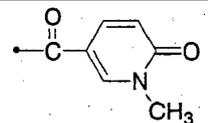
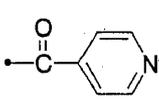
285		
286 (ref.)		-H
287		
288		
289		
290		
291		
292		
293		
294		
295		
296 (ref.)		

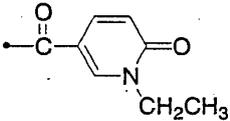
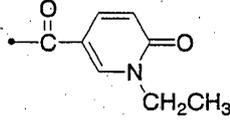
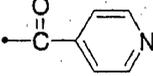
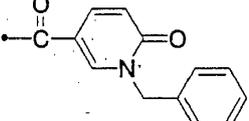
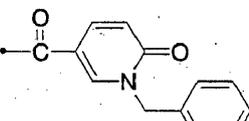
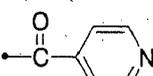
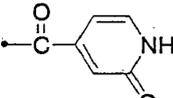
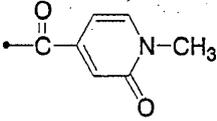
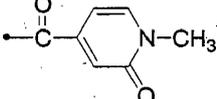
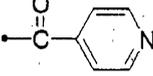
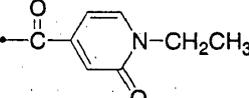
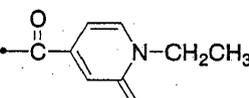
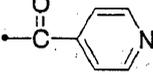
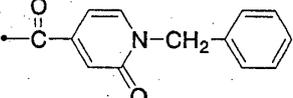
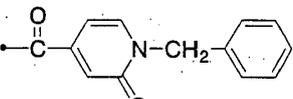
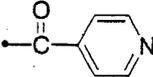
297		
298 (ref.)		-H
299		
300		
301		
302		
303 (ref.)		-H
304		
305		
306		
307		
308		
309 (ref.)		-H

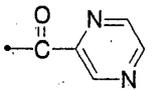
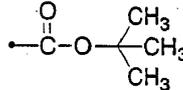
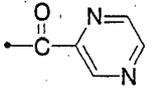
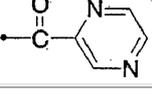
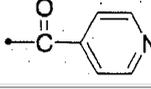
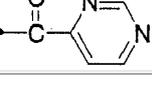
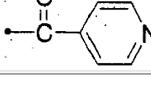
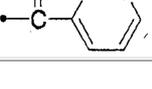
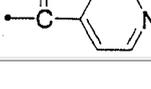
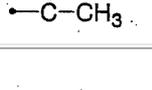
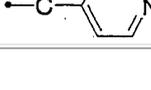
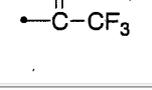
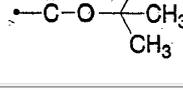
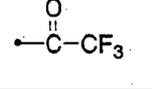
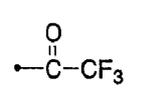
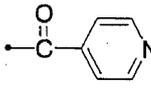
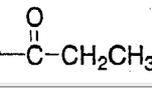
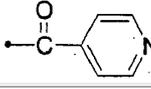
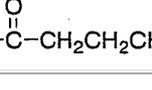
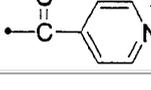
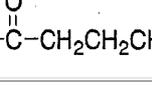
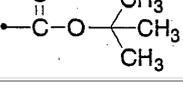
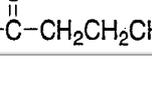
310		
311		
312 (ref.)		-H
313		
314		
315		
316		
317		
318 (ref.)		-H
319		
320		
320		
321 (ref.)		-H
322		

323		
324		
325		
326		
327		
328 (ref.)		-H
329		
330		
331 (ref.)		-H
332		
333		
334		
335 (ref.)		-H

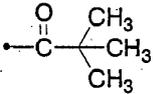
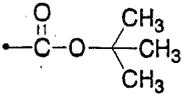
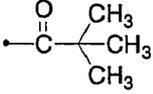
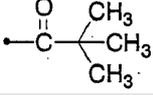
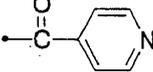
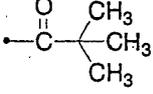
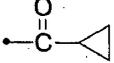
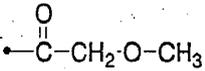
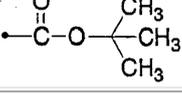
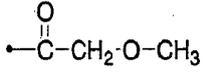
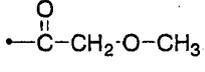
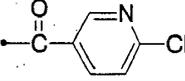
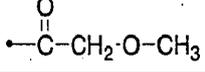
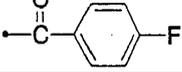
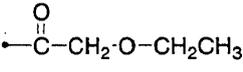
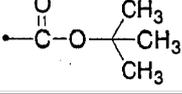
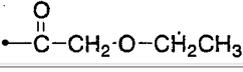
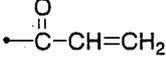
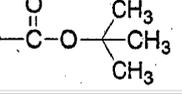
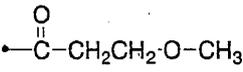
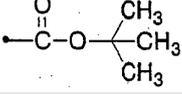
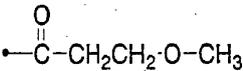
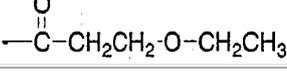
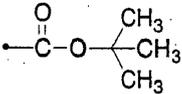
336		
337		
338 (ref.)		-H
339		
340		
341 (ref.)		-H
342		
343		
344		
345 (ref.)		-H
346		
347		

348		
349		
350		
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358 (ref.)		-H
359 (ref.)		-H
360		

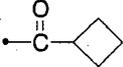
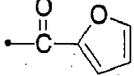
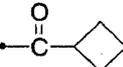
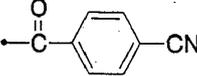
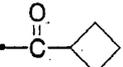
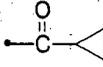
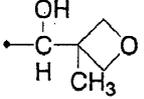
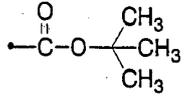
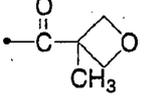
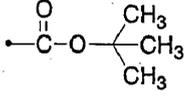
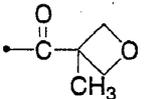
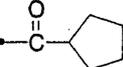
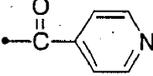
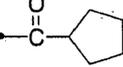
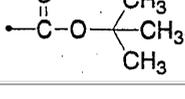
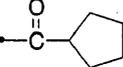
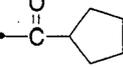
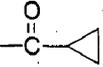
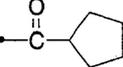
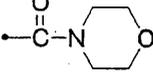
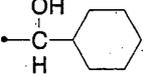
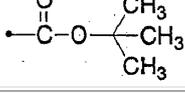
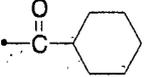
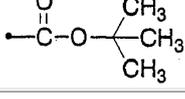
361 (ref.)		-H
362		
363 (ref.)		-H
364		
365 (ref.)		-H
366 (ref.)		-H
367		
368 (ref.)		-H
369		
370 (ref.)		-H
371		

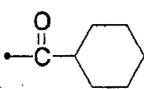
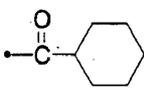
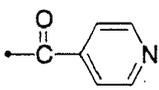
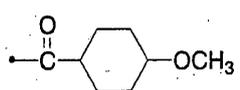
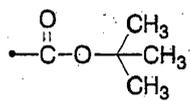
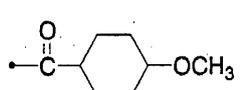
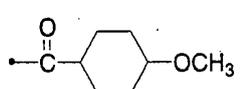
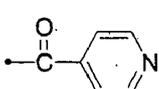
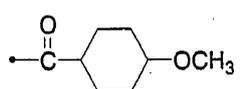
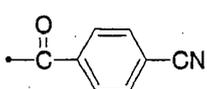
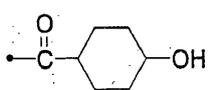
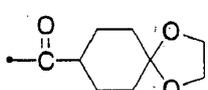
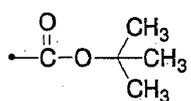
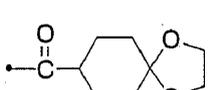
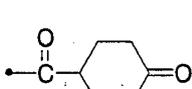
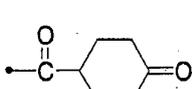
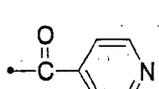
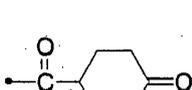
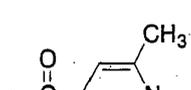
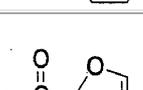
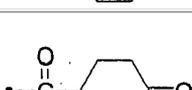
372		
373 (ref.)		-H
374		
375		
376		
377 (ref.)		
378 (ref.)		
379 (ref.)		-H
380 (ref.)		
381 (ref.)		
382 (ref.)		
383 (ref.)		
384 (ref.)		-H

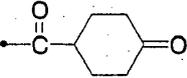
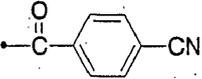
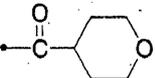
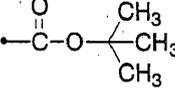
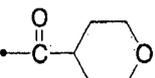
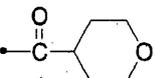
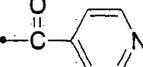
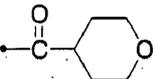
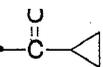
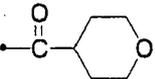
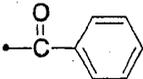
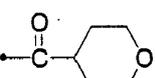
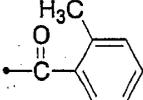
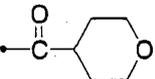
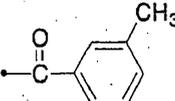
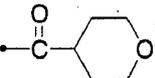
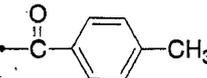
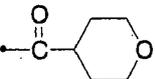
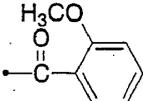
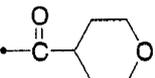
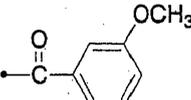
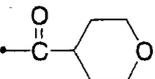
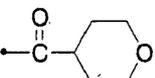
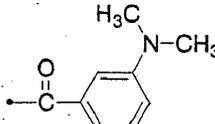
385 (ref.)		
386(ref.)		
387 (ref.)		
388 (ref.)		
389 (ref.)		
390 (ref.)		
391 (ref.)		
392 (ref.)		-H
393 (ref.)		
394 (ref.)		
395 (ref.)		
396 (ref.)		
397 (ref.)		-H

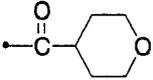
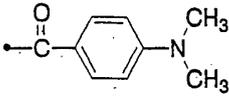
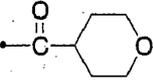
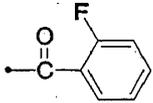
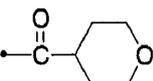
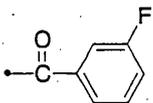
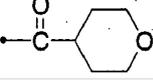
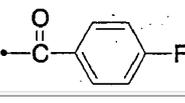
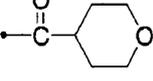
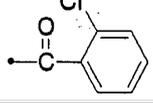
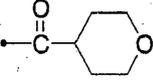
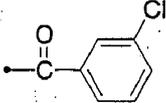
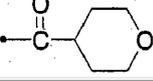
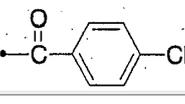
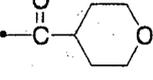
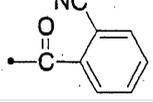
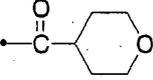
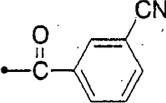
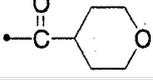
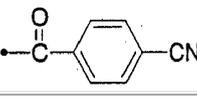
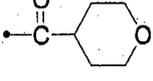
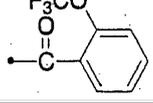
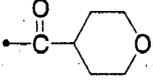
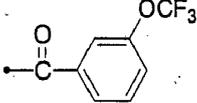
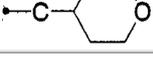
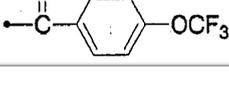
398 (ref.)		
399 (ref.)		-H
400 (ref.)		
401 (ref.)		
402 (ref.)		
403 (ref.)		-H
404 (ref.)		
405 (ref.)		
406 (ref.)		
407 (ref.)		-H
408 (ref.)		
409 (ref.)		
410 (ref.)		-H
411 (ref.)		

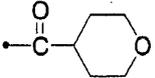
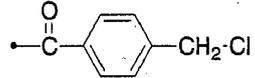
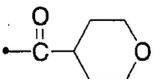
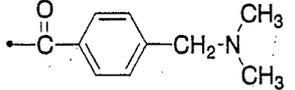
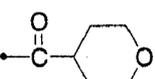
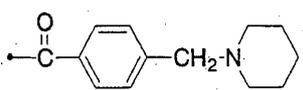
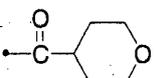
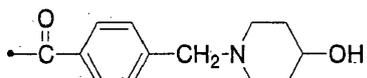
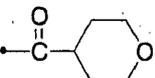
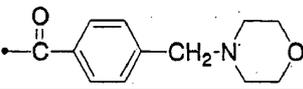
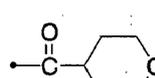
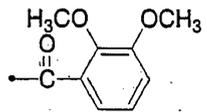
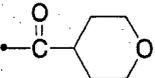
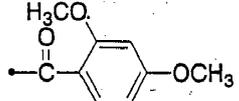
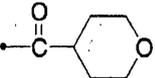
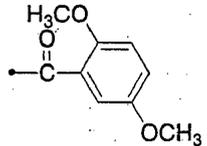
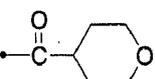
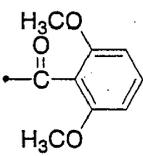
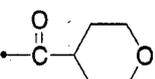
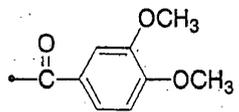
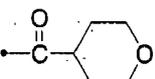
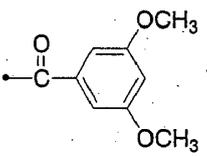
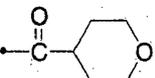
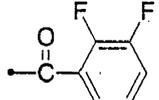
412 (ref.)		-H
413 (ref.)		
414 (ref.)		
415 (ref.)		
416 (ref.)		-H
417		
418		
419 (ref.)		-H
420		
421		
422		
423 (ref.)		-H
424		

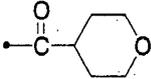
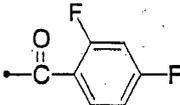
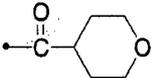
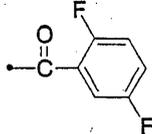
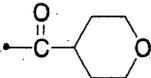
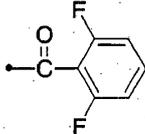
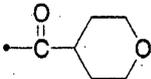
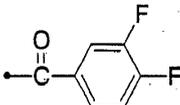
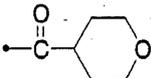
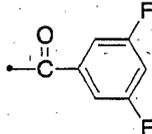
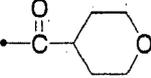
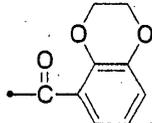
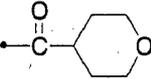
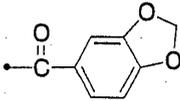
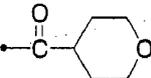
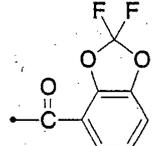
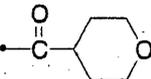
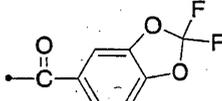
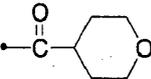
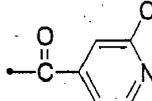
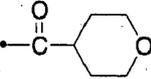
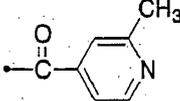
425		
426		
427		
428 (ref.)		
429		
430 (ref.)		-H
431		
432		
433 (ref.)		-H
434		
435		
436 (ref.)		
437		

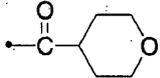
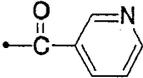
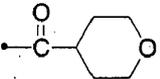
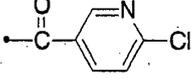
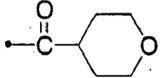
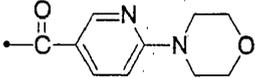
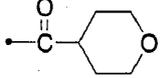
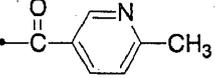
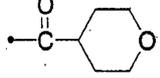
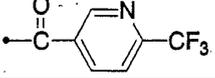
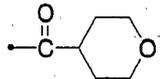
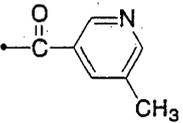
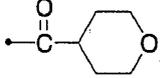
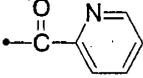
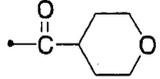
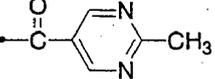
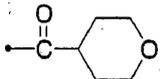
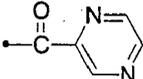
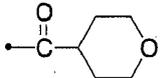
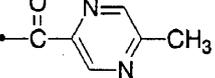
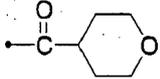
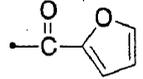
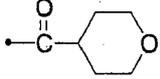
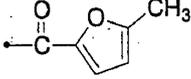
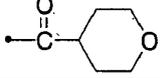
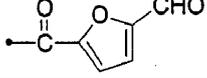
438 (ref.)		-H
439		
440		
441 (ref.)		-H
442		
443		
444 (ref.)		-H
445		
446 (ref.)		-H
447 (ref.)		-H
448		
449		
450		
451		

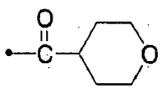
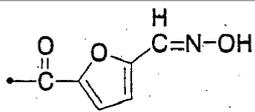
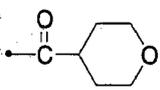
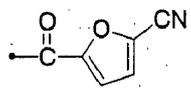
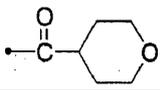
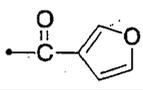
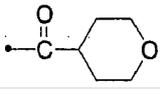
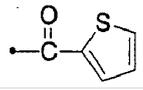
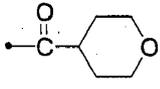
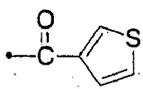
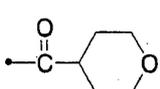
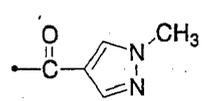
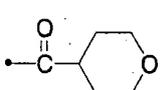
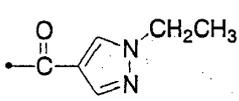
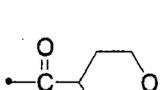
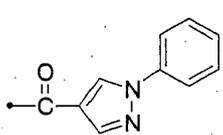
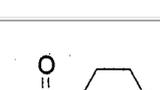
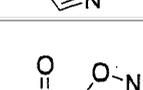
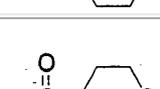
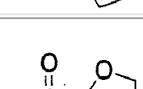
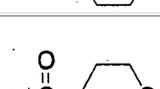
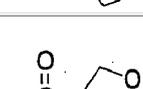
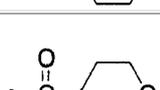
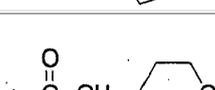
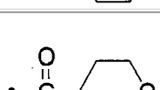
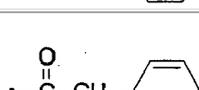
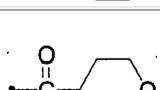
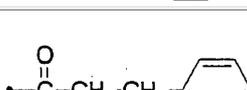
452		
453		
454 (ref.)		-H
455		
456		
457		
458		
459		
460		
461		
462		
463		
464		

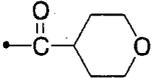
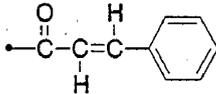
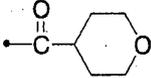
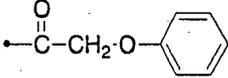
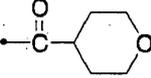
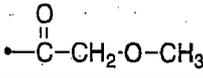
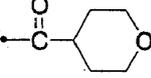
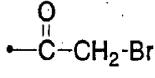
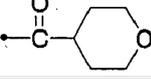
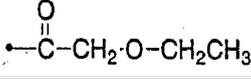
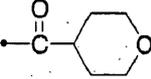
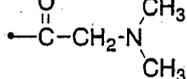
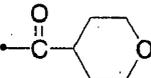
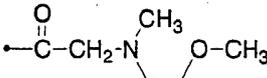
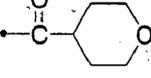
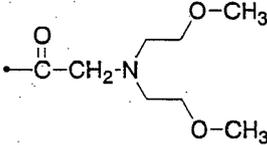
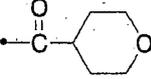
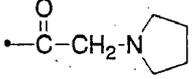
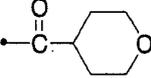
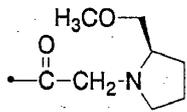
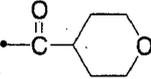
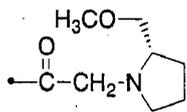
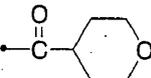
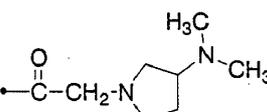
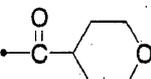
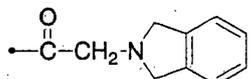
465		
466		
467		
468		
469		
470		
471		
472		
473		
474		
475		
476		
477		

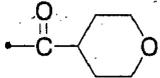
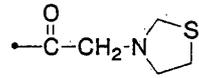
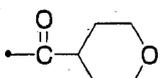
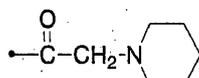
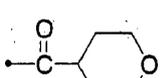
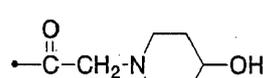
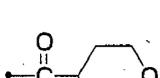
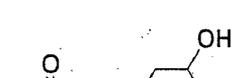
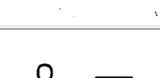
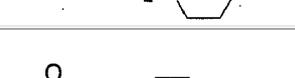
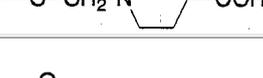
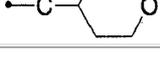
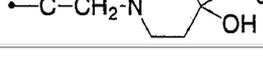
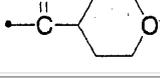
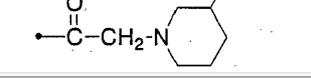
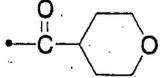
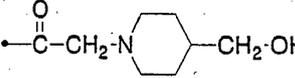
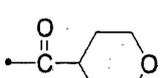
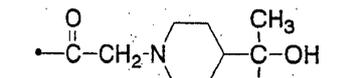
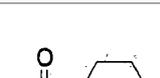
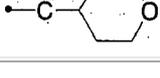
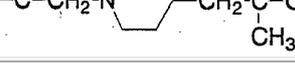
478		
479		
480		
481		
482		
483		
484		
485		
486		
487		
488		
489		

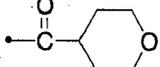
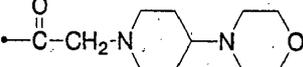
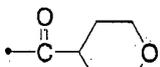
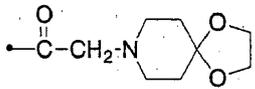
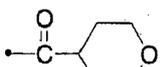
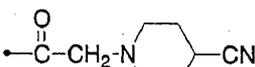
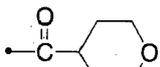
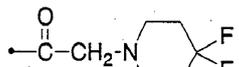
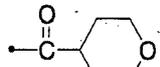
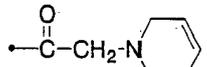
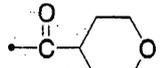
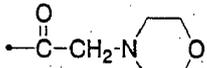
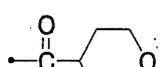
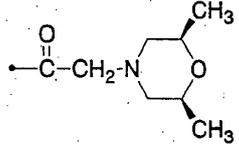
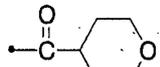
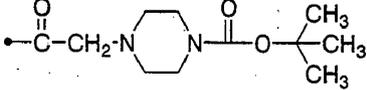
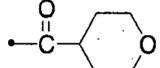
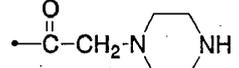
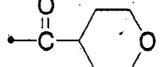
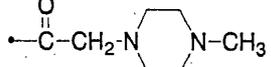
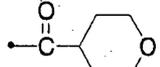
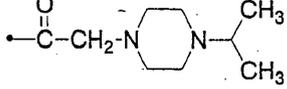
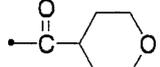
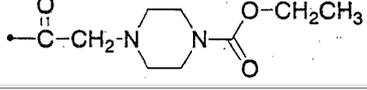
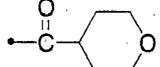
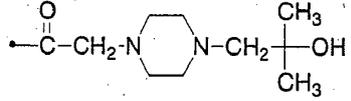
490		
491		
492		
493		
494		
495		
496		
497		
498		
499		
500		

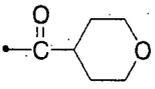
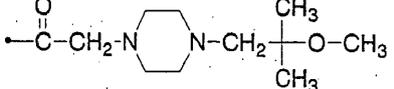
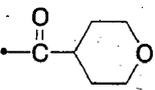
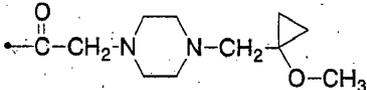
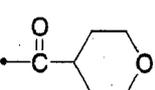
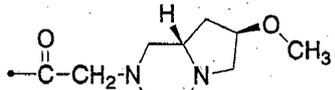
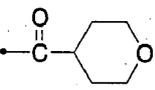
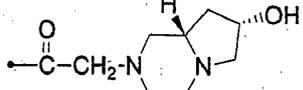
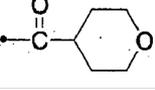
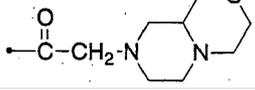
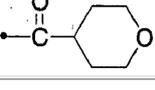
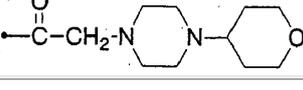
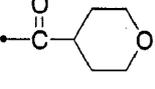
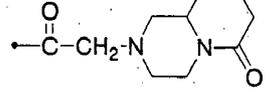
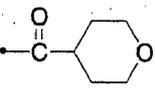
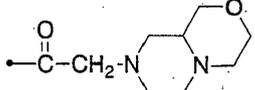
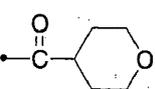
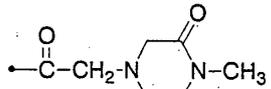
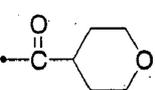
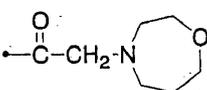
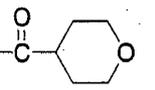
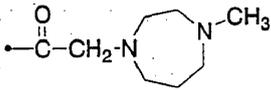
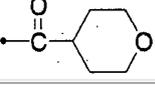
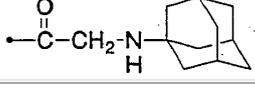
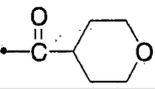
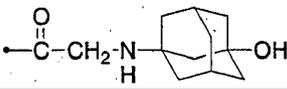
501		
502		
503		
504		
505		
506		
507		
508		
509		
510		
511		
512		
513		

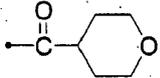
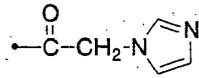
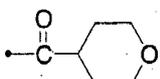
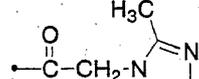
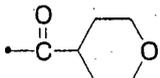
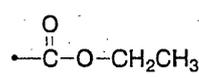
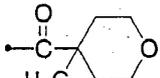
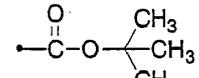
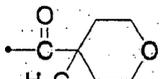
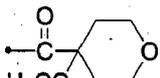
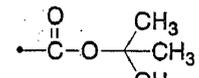
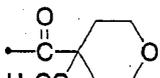
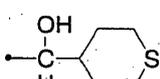
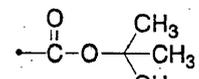
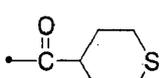
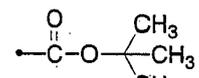
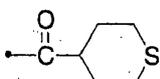
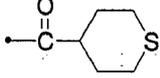
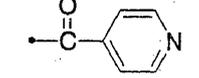
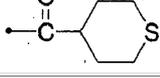
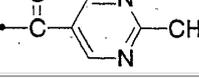
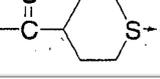
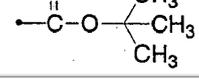
514		
515		
516		
517		
518		
519		
520		
521		
522		
523		
524		
525		
526		
527		

528 (ref.)		
529		
530		
531		
532		
533		
534		
535		
536		
537		
538		
539		
540		

541		
542		
543		
544		
545		
546		
547		
548		
549		
550		
550		
551		
552		

553		
554		
5555		
556		
557		
558		
559		
560		
561		
562		
563		
564		
565		

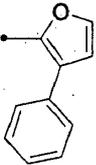
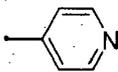
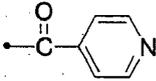
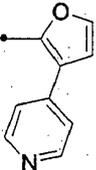
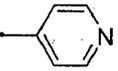
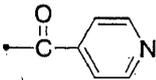
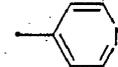
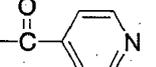
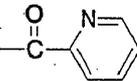
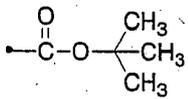
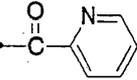
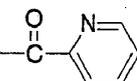
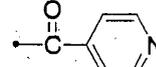
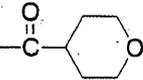
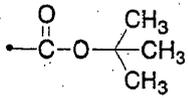
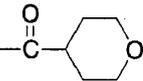
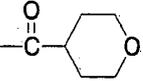
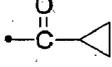
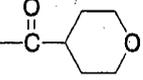
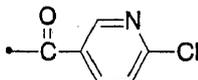
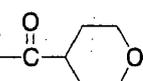
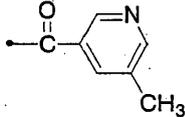
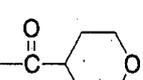
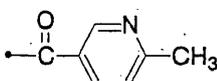
566		
567		
568		
569		
570		
571		
572		
573		
574		
575		
576		
577		
578		

579		
580		
581		
582		
583 (ref.)		-H
584		
585 (ref.)		-H
586 (ref.)		
587		
588 (ref.)		-H
589		
590		
591		

592 (ref.)		-H
593		
594 (ref.)		-H
595 (ref.)		
596 (ref.)		
597 (ref.)		-H
598 (ref.)		
599 (ref.)		
600 (ref.)		-H

Tabla 6

Compuesto Núm.	R ¹	R ²	R ⁴
601 (ref.)			
602 (ref.)			

603 (ref.)			
604 (ref.)			
605 (ref.)			
606			
607 (ref.)			-H
608			
609			
610(ref.)			-H
611			
612			
613			
614			

615			
616			
617			
618			
619			
620			
621			

Tabla 7

 (I)			
Compuesto Núm.	R ²	R ³	R ⁴
622 (ref.)			
623 (ref.)		-CH ₃	
624 (ref.)		-H	-CH ₃
625 (ref.)		-H	

626 (ref.)		-H	-CH ₃
627 (ref.)		-H	-C(CH ₃) ₃
628 (ref.)		-H	
629 (ref.)		-H	

Tabla 8

Compuesto Núm.	R ¹	R ²	R ⁴
630 (ref.)			-H
631 (ref.)			
632 (ref.)			
633 (ref.)			-H
634 (ref.)			

5 Las actividades farmacológicas de los compuestos típicos (I) se ilustran a continuación haciendo referencia a los Ejemplos de Ensayo.

Ejemplo de ensayo 1 Actividad de unión al receptor de adenosina (ensayo de unión al receptor adenosina A_{2A})

10 Este ensayo se llevó a cabo de una manera similar al Método A de Bruns et al. (Molecular Pharmacology, vol. 29, pág. 331, 1986).

El cuerpo estriado de ratas (rata SD, por Nippon SLC) se suspendió en 50 mL de un tampón de hidrocloreuro de tris(hidroxiometil)aminometano de 50 mmoles/L enfriado con hielo (Tris-HCl) (pH 7,7) usando un homogeneizador Polytron (de Kinematica). El homogeneizado resultante se centrifugó (48,000 xg, 20 minutos), y el precipitado

resultante se suspendió de nuevo mediante la adición de la misma cantidad de un tampón Tris-HCl de 50 mmoles/L, seguido de centrifugación en las mismas condiciones. El precipitado final resultante se suspendió mediante la adición de un tampón Tris-HCl de 50 mmoles/L [que contenía 10 mmoles/L de cloruro de magnesio, 0,02 unidades/mg de tejido de adenosina desaminasa (de Sigma)] de manera que la concentración en el tejido fue 5 mg (peso húmedo)/mL.

A 100 µl de la suspensión de tejido purificada anteriormente, se le añadieron 80 µl (concentración final 6,0 mmoles/L) de CGS-21680 [³H-2-[p-(2-carboxietil)fenetilamino]-5'-(N-etilcarboxamido)-adenosina marcada con tritio: 40 curies/mmol; de New England Nuclear [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, vol. 251, pág. 888, 1,989]] y 20 µl de una solución de compuesto de ensayo (10⁻⁷ mol/L; una solución de un compuesto de ensayo en DMSO se diluyó con tampón Tris-HCl). La mezcla resultante se dejó en reposo a 25°C durante 120 minutos, seguido de filtración por succión rápida a través de un filtro de papel de fibra de vidrio (GF/C; de Whatman). El filtro se lavó inmediatamente tres veces con 200 µl de un tampón Tris-HCl de 50 mmoles/L enfriado con hielo. El filtro de papel de fibra de vidrio se transfirió a un vial, a estos se le añadió Microscinti (de Perkin Elmer), y el nivel de radiactividad se midió con Topcount (de Perkin Elmer).

La tasa de inhibición del compuesto de ensayo de la unión al receptor de adenosina A_{2A} (unión a ³H-CGS21680) se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula.

$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Cantidad de unión en presencia de compuesto de ensayo} - \text{Cantidad de unión no específica}}{\text{Cantidad de unión total} - \text{Cantidad de unión no específica}} \right) \times 100$$

La cantidad de unión total significa el contenido de radiactividad de la unión ³H-CGS21680 en ausencia del compuesto de ensayo. La cantidad de unión no específica significa el contenido de radiactividad de la unión ³H-CGS21680 en presencia de 100 µmoles/L de ciclopentiladenosina (CPA; de Sigma). La cantidad de unión en presencia del compuesto de ensayo significa el contenido de radiactividad de la unión ³H-CGS21680 en presencia de 10⁻⁷ moles/L del compuesto de ensayo.

Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

Compuesto Núm.	Tasa de inhibición de la unión al receptor de adenosina A _{2A} de Rata (%) (10 ⁻⁷ mol/L)	Compuesto Núm.	Tasa de inhibición de la unión al receptor de adenosina A _{2A} de Rata (%) (10 ⁻⁷ mol/L)
1	90	187	86
4	95	191	98
5	100	206	95
8	100	228	84
9	100	234	100
11	100	249	85
19	90	348	100
23	85	431	98
24	88	455	100
41	92	456	94
46	95	462	99
87	100	468	93
94	100	502	90
99	98	504	100
131	99	511	88
149	91	515	95

Compuesto Núm.	Tasa de inhibición de la unión al receptor de adenosina A _{2A} de Rata (%) (10 ⁻⁷ mol/L)	Compuesto Núm.	Tasa de inhibición de la unión al receptor de adenosina A _{2A} de Rata (%) (10 ⁻⁷ mol/L)
170	87	558	92

La Tabla 9 indica que los compuestos (I) suscitan un fuerte antagonismo del receptor adenosina A_{2A}. Por lo tanto, se sugirió que composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) como ingrediente activo es eficaz para enfermedades asociadas con el receptor de adenosina A_{2A} [por ejemplo, trastornos del sistema nervioso central tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, la encefalopatía por SIDA, la encefalopatía espongiiforme transmisible, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la corea de Huntington, la atrofia sistémica múltiple, la isquemia cerebral, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención, el trastorno del sueño, la claudicación intermitente, la diabetes, los trastornos de ansiedad (p. ej., ataque de pánico y trastorno de pánico, la fobia, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, los síntomas físicos de la ansiedad o causados por sustancias), trastornos del estado de ánimo (p. ej., depresión, trastorno distímico, trastorno del estado de ánimo-circulatorio), el síndrome de piernas inquietas (SPI), la dependencia de drogas (p. ej., la dependencia del alcohol), los trastornos de la alimentación, la epilepsia, la migraña y el dolor del sistema músculo-esquelético crónico; cardiopatía isquémica tal como infarto de miocardio y el infarto cerebral].

Ejemplo de ensayo 2 Efecto en el Modelo de enfermedad de Parkinson [tití común tratado con 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP)]

La enfermedad de Parkinson es un trastorno basado en la degeneración y la carencia de neuronas dopaminérgicas en la ruta nigro-estriatal. En los primates, el tratamiento con una neurotoxina dopamina, esto es MPTP, causa la degeneración selectiva y la carencia de neuronas dopaminérgicas en la ruta nigro-estriatal y provoca un síntoma como acinesia y la rigidez muscular. El primate tratado MPTP se conoce como modelo de la enfermedad de Parkinson (Proceedings of the National Academy of Science USA, Vol. 80, pág. 4546, 1983). Asimismo, el tití común pertenece a *Anthropoidea*, y se sabe que tiene parkinsonismo causado por MPTP al igual que otros de *Anthropoidea* (Neuroscience Letter, Vol. 57, pág. 37, 1985).

El experimento se llevó a cabo utilizando cuatro monos tití macho y hembra comunes de 2 ó 3 años de edad (peso corporal, 300 a 375 g, de Nippon Clea) por grupo. La MPTP (de RBI) se disolvió en una solución salina fisiológica para inyectable (de Otsuka Pharmaceutical), y se administró hipodérmicamente a los monos tití comunes a una dosis de 2,0 mg/kg, una vez al día durante 5 días. Seis semanas o más después de la administración, los animales que mostraban los síntomas parkinsonianos crónicos se utilizaron en el ensayo. El compuesto de ensayo se utilizó en forma de una suspensión en una solución acuosa que contenía 0,3% de Tween 80 y 10% de sacarosa. Una hora antes de la administración del compuesto de ensayo, los animales que se iban a someter a ensayo se pusieron en una jaula de observación (equipada con un aparato de medición de la actividad locomotora espontánea) para adaptarlos al entorno. Se puntuó la discapacidad motora de los animales antes de la administración del compuesto de ensayo, y ésta se comparó con la puntuación de la discapacidad motora después de la administración por vía oral del compuesto de ensayo (Compuesto 1) a una dosis de 10 mg/kg. Al igual que los síntomas parkinsonianos, las discapacidades motoras fueron puntuadas a intervalos de 30 minutos durante 8 horas, mediante la observación a través de una ventana de visualización de un solo sentido. La actividad locomotora espontánea se midió a intervalos de 30 minutos durante 12 horas por medio de un aparato automático de medida controlado por ordenador. Los síntomas parkinsonianos se puntuaron sobre la base de la escala de calificación de cada elemento de observación como se muestra a continuación, y el total de los puntos se utilizó como la puntuación de cada individuo.

La Tabla 10 muestra la relación entre los elementos de observación y la puntuación.

Tabla 10

Elementos de observación	Puntuación	0	1	2	3	4
Vigilancia		Normal	Reducido	Soñoliento		
Comprobación de Movimiento		Presente	Reducido	Ausente		
Atención intermitente		Normal	Anormal			
Postura		Normal	Anormal; en Tronco, Cola o Extremidades (cada 1 punto)			Groseramente anormal
Equilibrio		Normal	Dañado	Inestable	Caídas	

Elementos de observación	Puntuación	0	1	2	3	4
Reactividad		Normal	Reducida	Lenta	Ausente	
Vocalización		Normal	Reducida	Ausente		
Total	0-17 puntos					

Los resultados fueron juzgados mediante la comparación de las puntuaciones medias de los síntomas parkinsonianos en 4 animales por grupo entre antes y después de la administración del Compuesto 1 (prueba de significación: Prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon).

5 Como resultado, se confirmó que el Compuesto 1 es eficaz para la remisión de los síntomas parkinsonianos en el ensayo anteriormente descrito, e indica que los compuestos (I) son eficaces para prevenir y/o tratar la enfermedad de Parkinson.

10 Aunque los compuestos (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden administrar tal cual, se prefiere generalmente ofrecerlos en forma de diversas preparaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas son para ser utilizadas en animales y seres humanos.

15 Las preparaciones farmacéuticas pueden comprender Compuestos (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como ingrediente activo solo o combinados con otros ingredientes activos cualesquiera para la terapia. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden producir por cualquiera de los métodos bien conocidos en el campo técnico de los medicamentos mezclando el ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

20 Es deseable seleccionar una ruta de administración que sea más eficaz para la terapia, siendo ejemplos de los mismos la administración oral o administración parenteral tal como administración intravenosa.

Los ejemplos de la forma de dosificación incluyen comprimidos e inyectables.

25 Las preparaciones adecuadas para administración oral tales como los comprimidos pueden producirse usando, por ejemplo, excipientes (p. ej., lactosa y manitol), disgregantes (p. ej., almidón), lubricantes (p. ej., estearato de magnesio), aglutinantes (p. ej., hidroxipropilcelulosa), agentes tensioactivos (p. ej., ésteres de ácidos grasos) y plastificantes (p. ej., glicerina).

30 Las preparaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden preferiblemente una preparación acuosa esterilizada que contiene un compuesto activo que es isotónico con la sangre del receptor. En el caso de un inyectable, por ejemplo, se prepara una solución para inyección utilizando un vehículo que comprende una solución salina, una solución de glucosa, o una mezcla de una solución salina y una solución de glucosa.

35 Las preparaciones parenterales también pueden comprender uno o más componentes auxiliares seleccionados entre los excipientes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, tensioactivos y plastificantes descritos en la descripción anterior de las preparaciones orales y diluyentes, antisépticos, sabores, etc.

40 En el caso de las aplicaciones descritas anteriormente, en general, los Compuestos (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar sistémica o localmente, y por vía oral o parenteral. La dosis y la frecuencia de administración pueden variar, dependiendo de la forma de administración, de la edad y el peso corporal del paciente, y de las propiedades y de la gravedad del síntoma que se vaya a tratar. En el caso de la administración oral, en general, se puede administrar una de vez a unas pocas veces al día a una dosis de 0,01 a 1000 mg/adulto, preferiblemente de 0,05 a 500 mg/adulto. En el caso de la administración parenteral tal como administración intravenosa, en general, se puede administrar de una vez a unas pocas veces al día o administrar continuamente en un modo de administración por vía intravenosa durante 1 a 24 horas al día, a una dosis de 0,001 a 1000 mg/adulto, preferiblemente de 0,01 a 300 mg/adulto. Sin embargo, la dosis y la frecuencia de administración pueden variar dependiendo de diversas condiciones mencionadas anteriormente.

50 **Mejor modo de llevar a cabo la invención**

La invención se describe en detalle con referencia a los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Ejemplos de Formulación.

55 El espectro de resonancia magnética nuclear de protón (RMN H^1) utilizado en los Ejemplos se determina a 270 MHz o 300 MHz. Algunos compuestos no pudieron mostrar un protón intercambiable en ciertas condiciones. La expresión

multiplicidad de la señal es la normal, para lo cual "br" indica una señal aparentemente ancha.

[Ejemplo 1] (Referencia)

5 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 1)

El Compuesto a (1,70 g, 7,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en DMA (14 mL), y a esto se añadieron hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo (2,49 g, 14,0 mmoles) y trietilamina (1,95 mL, 14,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se lavó sucesivamente con agua y etanol, y el Compuesto 1 del título (2,19 g, 90 %) se obtuvo en forma de cristales de color pardo pálido.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H).
15 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Ejemplo 2] (Referencia)

20 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 2)

El Compuesto a (729 mg, 3,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en DMA (15 mL), y a esto se añadió cloruro de acetilo (0,43 mL, 6,00 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 2 del título (620 mg, 72 %).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,20 (s, 3H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 12,50 (br s, 1H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 286.

30 [Ejemplo 3] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]metoxiacetamida (Compuesto 3)

El Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1 se disolvió en DMF (17 mL), y a esto se añadieron ácido metoxiacético (0,19 mL, 2,46 mmoles), hidrocloreto de EDC (472 mg, 2,46 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (377 mg, 2,46 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 3 del título (142 mg, 36 %).

35 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,34 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 12,5 (br s, 1H).
40 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 315.

[Ejemplo 4] (Referencia)

45 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (Compuesto 4)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización de cloruro de ciclohexanocarbonilo (0,22 mL, 0,82 mmoles) en lugar de hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo, se obtuvo el Compuesto 4 del título (261 mg, 90 %) a partir del Compuesto a (200 mg, 0,82 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

50 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,24-1,86 (10H, m), 2,50-2,56 (m, 1Hz), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 12,4 (br s, 1H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 354.

[Ejemplo 5] (Referencia)

55 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 5)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido nicotínico (303 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 5 del título (230 mg, 54 %) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

60 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,67-7,68 (m, 1H), 8,44-8,48 (m, 1H), 8,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81-8,83 (m, 1H), 9,24-9,25 (m, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Ejemplo 6] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-2-carboxamida (Compuesto 6)

5 De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido picolínico (303 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 6 del título (154 mg, 36 %) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 8,09-8,21 (m, 2H), 8,63 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,78-8,80 (m, 1H), 12,4 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Ejemplo 7] (Referencia)

15 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (Compuesto 7)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido pirazín-2-carboxílico (305 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 7 del título (182 mg, 42 %) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

20 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83-8,84 (m, 1H), 8,94-8,95 (m, 1H), 9,30-9,31 (m, 1H), 12,85 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 350.

[Ejemplo 8] (Referencia)

25 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 8)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido furan-2-carboxílico (276 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 8 del título (126 mg, 30 %) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,02 (br s, 1H).

35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 338.

[Ejemplo 9] (Referencia)

40 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 9)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido furan-3-carboxílico (276 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 9 del título (47,9 mg, 12%) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

45 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,12-7,13 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 8,30-8,62 (m, 3H), 12,84 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 338.

[Ejemplo 10] (Referencia)

50 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-1-oxopiridin-3-carboxamida (Compuesto 10)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de N-óxido de ácido nicotínico (342 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 10 del título (60,1 mg, 13 %) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,62 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H); 8,66 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,83-8,84 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

[Ejemplo 11] (Referencia)

60 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-hidroxipiridin-5-carboxamida (Compuesto 11)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido 6-hidroxinicotínico (342 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 11 del título (38,2 mg, 8 %) a partir del Compuesto a (300

mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,42 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,8, 9,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

5 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

[Ejemplo 12] (Referencia)

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 12)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido 2-cloronicotínico (388 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 12 del título (60,3 mg, 13 %) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 4,8, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

[Ejemplo 13] (Referencia)

20 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-(3-piridil)acetamida (Compuesto 13)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de hidrocloreuro de ácido 3-piridilacético (427 mg, 2,46 mmoles) en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 13 del título (20,2 mg, 4 %) a partir del Compuesto a (300 mg, 1,23 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,02 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,60 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 2H), 12,8 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

30 [Ejemplo 14] (Referencia)

1-(terc-Butoxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 14)

35 El Compuesto a (2,00 g, 8,22 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (5,94 g, 25,9 mmoles) y PyBOP (14,1 g, 27,1 mmoles) se disolvieron en DMF (32 mL), y a esto se añadió trietilamina (7,56 mL, 54,3 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El sólido resultante se volvió a suspender con etanol para proporcionar el Compuesto 14 del título (1,88 g, 50 %).

40 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,41 (s, 9H), 1,41-1,57 (m, 2H), 1,81-1,85 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 3H), 3,94-3,99 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 12,56 (br s, 1H).

45 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

[Ejemplo 15] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 15)

50 El Compuesto 14 (1,80 g, 3,96 mmoles) se disolvió en diclorometano (20 mL), y a esto se añadió ácido trifluoroacético (20 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo resultante, seguido de la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio de 10 moles/L para ajustar el pH a 12. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 15 del título (1,17 g, 84 %).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,46-1,60 (m, 2H), 1,74 (d, J = 10,2 Hz, 2H), 2,40-2,55 (m, 3H), 2,90 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 355.

60 [Ejemplo 16] (Referencia)

1-(5-Cianopiridin-2-il)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 16)

El Compuesto 15 (177 mg, 0,50 mmoles), 2-cloro-5-cianopiridina (104 mg, 0,75 mmoles) y carbonato de potasio (207 mg, 1,50 mmoles) se disolvieron en NMP (4 mL), seguido de agitación durante la noche con calentamiento y reflujo. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, a continuación se vertió en agua, y el precipitado depositado se recogió mediante filtración. El precipitado resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:3) para proporcionar el Compuesto 16 del título (114 mg, 50 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,68 (m, 2H), 1,91-1,96 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 2H), 4,42-4,52 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,60 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.

[Ejemplo 17] (Referencia)

15 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-1-[5-(metanosulfonyl)piridin-2-il]piperidin-4-carboxamida

(Compuesto 17)

De una manera similar a la del Ejemplo 16, mediante la utilización de 2-cloro-5-(metanosulfonyl)piridina (144 mg, 0,75 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento WO02/51836 en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 17 del título (94,3 mg, 37 %) a partir del Compuesto 15 (177 mg, 0,50 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,69 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 3,03-3,21 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 4,45-4,55 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,64 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 3,0, 9,2 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,61 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.

[Ejemplo 18] (Referencia)

30 4-(Bromometil)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 18)

El ácido 4-(Bromometil)benzoico (1,12 g, 5,20 mmoles) se disolvió en tolueno (80 mL), y a esto se añadió cloruro de tionilo (7,59 mL, 104 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en THF (50 mL). El Compuesto a (1,00 g, 4,11 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, trietilamina (0,86 mL, 6,17 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,800 mmoles) se añadieron a esto, seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1 hora. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, seguido de lavado con éter dietílico para proporcionar el Compuesto 18 del título (2,28 g, 100 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,86 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

45 [Ejemplo 19] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-4-(imidazol-1-ilmetil)benzamida (Compuesto 19)

El Compuesto 18 (880 mg, 2,00 mmoles) se suspendió en NMP (10 mL), y a esto se añadió imidazol (408 mg, 6,00 mmoles), seguido de agitación a 65°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua, y el precipitado depositado se recogió mediante filtración. El precipitado resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:3) para proporcionar el Compuesto 19 del título (538 mg, 63 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,23 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,65 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 10,15 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.

[Ejemplo 20] (Referencia)

60 Dihidrocloruro de N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-4-[(4-hidroxipiperidin)metil]benzamida (Compuesto 20)

De una manera similar a la del Ejemplo 19, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina (607 mg, 6,00 mmoles) en lugar de imidazol, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título. La forma libre resultante se trató con una

solución en acetato de etilo de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno para proporcionar el Compuesto 20 del título (512 mg, 48 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,38-1,42 (m, 2H), 1,69-1,73 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 2H), 2,65-2,70 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 2H) 4,55 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H); 7,45 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,62 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,97 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 461.

[Ejemplo 21] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(2-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 21)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 21 del título (157 mg, 90 %) a partir del Compuesto b (122 mg, 0,50 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2 en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,78-7,83 (m, 1H), 8,00 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,60-8,62 (m, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 13,2 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

[Ejemplo 22] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-feniltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 22)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto c (300 mg, 1,24 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 22 del título (372 mg, 86 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53-6,55 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 5H), 7,61 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 13,23 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 348.

[Ejemplo 23] (Referencia)

N-[5-Bencil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 23)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 23 del título (99,4 mg, 31 %) a partir del Compuesto d (300 mg, 0,89 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 4 en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,39 (s, 2H), 6,34 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 6H), 7,63 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,71 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 10,90 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 360.

[Ejemplo 24] (Referencia)

N-(5-(Etoxicarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 24)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 24 del título (1,15 g, 53 %) a partir del Compuesto e (2,00 g, 6,27 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5 en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,71 (dd, J = 1,5, 4,4 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 342.

[Ejemplo 25] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxopiridin-4-il)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 25)

El Compuesto 2 (550 mg, 1,92 mmoles) se suspendió en diclorometano (30 mL), y a esto se añadió ácido m-cloropenbenzoico (531 mg, 2,51 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio, seguido de agitación durante 30 minutos, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración. Los cristales resultantes se lavaron sucesivamente con agua y etanol para proporcionar el Compuesto 25 del título (517 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,18 (s, 3H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 12,5 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Ejemplo 26] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-metiltiazol-2-il]acetamida (Compuesto 26)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo el Compuesto 26 del título (206 mg, 80 %) a partir del Compuesto f (207 mg, 1,15 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6 en lugar del Compuesto a.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,03 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 223.

10

[Ejemplo 27] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-feniltiazol-2-il]acetamida (Compuesto 27)

- 15 De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo el Compuesto 27 del título (277 mg, 78 %) a partir del Compuesto c (300 mg, 1,24 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 en lugar del Compuesto a.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,17 (s, 3H), 6,47-6,57 (m, 2H), 7,35-7,49 (m, 5H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 12,37 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 285.

20

[Ejemplo 28] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-feniltiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida (Compuesto 28)

- 25 De una manera similar a la del Ejemplo 4, se obtuvo el Compuesto 28 del título (332 mg, 76 %) a partir del Compuesto c (300 mg, 1,24 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 en lugar del Compuesto a.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,24-1,86 (m, 10H), 2,50-2,56 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,42 (br s, 5H), 7,57 (s, 1H), 12,30 (s, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 353.

30

[Ejemplo 29] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 29)

- 35 Etapa 1:

El Compuesto g (250 mg, 1,02 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en DMF (4 mL), y a esto se añadió morfolina (0,440 mL, 5,10 mmoles), seguido de agitación a 100°C durante 6 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, y se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (135 mg, 52 %).

40

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 2,86-2,89 (m, 4H), 3,84-3,87 (m, 4H), 4,94 (br s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

45

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 29 del título (175 mg, 60 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (206 mg, 0,82 mmoles) obtenido en la Etapa 1 en lugar del Compuesto a.
 RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 3,02-3,05 (m, 4H), 3,89-3,92 (m, 4H), 6,43 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 8,76 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 10,56 (br s, 1H).
 ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 355.

50

- 55 [Ejemplo 30] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]acetamida (Compuesto 30)

- 60 De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo el Compuesto 30 del título (136 mg, 92 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (127 mg, 0,51 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29 en lugar del Compuesto a obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.
 RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 2,17 (s, 3H), 2,98-3,01 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 6,50 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,25 (br s, 1H).
 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 294

[Ejemplo 31] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 31)

5 De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización de hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (356 mg, 2,00 mmoles) en lugar de hidrocloreto de cloruro de isonicotinoilo y utilizando 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (251 mg, 1,00 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29 en lugar del Compuesto a obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, se obtuvo el Compuesto 31 del título (216 mg, 61 %).

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,33 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 1,9, 2,2, 7,8 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 357.

[Ejemplo 32] (Referencia)

15 2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 32)

20 El 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (2,15 g, 8,57 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29 se disolvió en piridina (25 mL), y a esto se añadieron cloruro de 6-cloronicotinoilo (1,81 g, 10,3 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (105 mg, 0,86 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para proporcionar el Compuesto 32 del título (1,96 g, 59 %).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,41 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

[Ejemplo 33] (Referencia)

30 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-[(2-hidroxietil)amino]piridin-5-carboxamida (Compuesto 33)

35 El Compuesto 32 (391 mg, 1,00 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL), y a esto se añadió etanolamina (0,300 mL, 5,00 mmoles), seguido de agitación durante la noche con calentamiento y reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y cloroformo al residuo resultante, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 33 del título (244 mg, 59 %).

40 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,91 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,78 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 416.

[Ejemplo 34] (Referencia)

45 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-morfolinopiridin-5-carboxamida (Compuesto 34)

50 El Compuesto 32 (391 mg, 1,00 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL), y a esto se añadió morfolina (0,44 mL, 5,00 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para proporcionar el Compuesto 34 del título (372 mg, 84 %).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,82 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 442.

[Ejemplo 35] (Referencia)

60 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-carboxamida (Compuesto 35)

El Compuesto 32 (391 mg, 1,00 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL), y a esto se añadió 1-metilpiperazina (0,56 mL, 5,00 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de

sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol:amoníaco acuoso al 28 % = 10:1:1) para proporcionar el Compuesto 35 del título (454 mg, 100 %).

5 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,36 (s, 3H), 2,52 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,74 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H); 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

10 [Ejemplo 36] (Referencia)

2-Clorometil-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 36)

Etapa 1:

15 El 6-clorometilnicotinato de metilo(1,30 g, 7,00 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento WO02/9245 se añadió a 2 moles/L ácido clorhídrico, seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar ácido 6-(clorometil)nicotínico (539 mg, 45 %).

20 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 4,87 (s, 2H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz 1H), 9,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

Etapa 2:

25 El ácido 6-(clorometil)nicotínico (172 mg, 1,00 mmoles) obtenido en la Etapa 1, 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (251 mg, 1,00 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29 y PyBOP (572 mg, 1,10 mmoles) se disolvieron en DMF (4 mL), y a esto se añadió trietilamina (0,307 mL, 2,20 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro,

30 y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:3) para proporcionar el Compuesto 36 del título (194 mg, 48 %).
RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,85 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,64 (s, 2H), 6,28 (dd, J = 2,2, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 0,8, 2,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,98 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 12,26 (br s, 1H).

[Ejemplo 37] (Referencia)

40 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(imidazol-1-ilmetil)piridin-5-carboxamida (Compuesto 37)

El Compuesto 36 (97,1 mg, 0,240 mmoles) se disolvió en DMF (2,5 mL), a esto se añadió imidazol (49,0 mg, 0,721 mmoles), seguido de agitación a 95°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol - 17:3) para proporcionar el Compuesto 37 del título (58,0 mg, 55 %).

45 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,31 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96-6,70 (m, 1H), 7,15-7,19 (m, 1H), 7,28 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,62-7,66 (m, 1H), 8,15 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H).
50 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 437.

[Ejemplo 38] (Referencia)

55 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidinmetil)piridin-5-carboxamida (Compuesto 38)

De una manera similar a la del Ejemplo 37, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina y 1,4-dioxano en lugar de imidazol y DMF, respectivamente, se obtuvo el Compuesto 38 del título (66,2 mg, 59 %) a partir del Compuesto 36 (96,8 mg, 0,239 mmoles).

60 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,59-1,72 (m, 4H), 1,92-2,00 (m, 2H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,75-2,80 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,47 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,2, 7,7 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 470.

[Ejemplo 39] (Referencia)

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 39)

El ácido 2-cloroisonicotínico (5,00 g, 31,7 mmoles) se añadió a cloruro de tionilo (40 mL), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (1 mL). La solución resultante se añadió a una solución en piridina (16 mL) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (880 mg, 5,00 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29, y a continuación se añadió a esto N,N-dimetilaminopiridina (48,8 mg, 0,400 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:3 a acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 39 del título (1,05 g, 66 %)

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,60 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 9,33 (br s, 1H).

[Ejemplo 40] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-morfolinopiridin-4-carboxamida (Compuesto 40)

El Compuesto 39 (391 mg, 1,00 mmoles) se disolvió en NMP (10 mL), a esto se añadió morfolina (1,05 mL, 12,0 mmoles), seguido de agitación a 150°C durante 8 horas. La mezcla de reacción se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 a 1:3) para proporcionar el Compuesto 40 del título (118 mg, 27 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,58 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,84 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,50 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.

[Ejemplo 41] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-carboxamida (Compuesto 41)

El Compuesto 39 (391 mg, 1,00 mmoles) se disolvió en NMP (10 mL), y a esto se añadió 1-metilpiperazina (1,11 mL, 10,0 mmoles), seguido de agitación durante la noche a 150°C. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1) para proporcionar el Compuesto 41 del título (22,2 mg, 5 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,37 (s, 3H), 2,55 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

[Ejemplo 42] (Referencia)

1-(terc-Butoxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 42)

El 2-Amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (3,58 g, 14,3 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29, ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidincarboxílico (3,27 g, 14,3 mmoles) y PyBOP (8,16 g, 15,7 mmoles) se disolvieron en DMF (30 mL), y a esto se añadió trietilamina (4,37 mL, 31,4 mmoles), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1 mol/L de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 42 del título (4,52 g, 68 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,45 (s, 9H), 1,60-1,80 (m, 4H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,49-2,58 (m, 2H), 3,00 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,95-4,15 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 10,28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

[Ejemplo 43] (Referencia)

1-(Benciloxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 43)

El ácido 1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carboxílico (5,00 g, 19,0 mmoles) se disolvió en diclorometano (80 mL), y a esto se añadieron cloruro de tionilo (6,93 mL, 95,0 mmoles) y DMF (0,15 mL, 1,90 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (2 mL). La solución resultante se añadió a una solución de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (2,01 g, 8,00 mmoles) en piridina (32 mL) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29, y a continuación se añadió a esto N,N-dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,800 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 a 1:3) para proporcionar el Compuesto 43 del título (4,96 g, 100 %).

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,61-1,78 (m, 4H), 2,30-2,738 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 2H), 2,98 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,13-4,23 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 5H), 7,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,71 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 497.

15 [Ejemplo 44] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 44)

20 El Compuesto 43 (4,71 g, 9,50 mmoles) se disolvió en diclorometano (100 mL), y a esto se añadieron sulfuro de dimetilo (29,4 mL, 400 mmoles) y complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (24,6 mL, 200 mmoles), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en amoníaco acuoso al 28 %, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el Compuesto 44 del título (1,36 g, 38 %).

25 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,43-1,57 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 2,40-2,60 (m, 3H), 2,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

30 [Ejemplo 45] (Referencia)

1-(5-Cianopiridin-2-il)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 45)

35 El Compuesto 44 (181 mg, 0,50 mmoles), 2-cloro-5-cianopiridina (104 mg, 0,75 mmoles) y carbonato de potasio (207 mg, 1,50 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (4 mL), seguido de agitación durante la noche con calentamiento y reflujo. La materia insoluble se eliminó mediante filtración, el producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para proporcionar el Compuesto 45 del título (158 mg, 68 %).

40 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,35-4,45 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2, 9,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,76 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 465.

[Ejemplo 46] (Referencia)

45 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-[5-(metanosulfonyl)piridin-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 46)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 45, mediante la utilización de 2-cloro-5-(metanosulfonyl)piridina (144 mg, 0,75 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento WO02/51836 en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 46 del título (83,3 mg, 32 %) a partir del Compuesto 44 (181 mg, 0,50 mmoles).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-1,90 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,99 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,41-4,51 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,51 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 518.

[Ejemplo 47] (Referencia)

60 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(5-nitropiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 47)

De una manera similar a la del Ejemplo 45, mediante la utilización de 2-cloro-5-nitropiridina (238 mg, 1,50 mmoles) en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 47 del título (78,5 mg, 41 %) a partir del Compuesto 44 (145 mg, 0,400 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-1,95 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,90-3,00 (m, 2H), 3,00 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 1,8, 8,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 1,8, 4,6 Hz, 1H), 9,70 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.

5

[Ejemplo 48] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(3-nitropiridin-2-il)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 48)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 45, mediante la utilización de 2-cloro-3-nitropiridina (238 mg, 1,50 mmoles) en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 48 del título (76,0 mg, 39 %) a partir del Compuesto 44 (145 mg, 0,400 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,37 (m, 1H), 2,54 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,50 (br s, 1H).

15

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.

[Ejemplo 49] (Referencia)

20 N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(2-pirimidinil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 49)

De una manera similar a la del Ejemplo 45, mediante la utilización de 2-cloropirimidina (172 mg, 1,50 mmoles) en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 49 del título (87,5 mg, 50 %) a partir del Compuesto 44 (145 mg, 0,40 mmoles).

25 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,72-1,78 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,83-2,89 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,72-4,80 (m, 2H), 6,49 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

30 [Ejemplo 50] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(2-pirazinil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 50)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 45, mediante la utilización de 2-cloropirazina (0,69 mL, 0,75 mmoles) en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 50 del título (37,5 mg, 17 %) a partir del Compuesto 44 (181 mg, 0,5 mmoles).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2,91 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,30-3,40 (m, 4H), 3,45-3,50 (m, 2H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,78 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,72-4,76 (m, 1H), 6,55 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 12,26 (br s, 1H).

40 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

[Ejemplo 51] (Referencia)

45 1-(6-Cloropirimidin-4-il)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 51)

De una manera similar a la del Ejemplo 45, mediante la utilización de 4,6-dicloropirimidina (298 mg, 2,00 mmoles) en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 51 del título (356 mg, 75 %) a partir del Compuesto 44 (361 mg, 1,00 mmoles).

50 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-1,90 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,84-2,93 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,28-4,38 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,53 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 10,24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[Ejemplo 52] (Referencia)

55

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(4-, pirimidinil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 52)

60 El Compuesto 51 (300 mg, 0,63 mmoles) se disolvió en etanol (10 mL), y a esto se añadió paladio-carbono al 10 % (500 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el producto filtrado se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el Compuesto 52 del título (213 mg, 77 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-1,90 (m, 2H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,37-4,47 (m, 2H), 6,50-6,54 (m, 2H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,20 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 441.

[Ejemplo 53] (Referencia)

5 1-(6-Cloropiridazin-3-il)-N-[4-(2-furil)-5 morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 53)

De una manera similar a la del Ejemplo 45, mediante la utilización de 3,6-dicloropiridazina (298 mg, 2,00 mmoles) en lugar de 2-cloro-5-cianopiridina, se obtuvo el Compuesto 53 del título (299 mg, 63 %) a partir del Compuesto 44 (361 mg, 1,00 mmoles).

10 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,29-4,39 (m, 2H, 2H), 6,52 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 3,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [³⁵CIM+H]⁺ 475, [³⁷CIM+H]⁺ 477.

15 [Ejemplo 54] (Referencia)

1-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 54)

20 El Compuesto 44 (145 mg, 0,400 mmoles) se disolvió en piridina (5 mL), a esto se añadió anhídrido acético (0,19 mL, 2,00 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1) para proporcionar el Compuesto 54 del título (40,0 mg, 25 %).

25 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,60-1,95 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 1H), 2,98 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,00-3,15 (m, 1H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88-3,95 (m, 1H), 4,57 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 9,18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 405.

[Ejemplo 55] (Referencia)

30 1-(N,N-Dimetilcarbamoil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 55)

Etapas 1:

35 Una mezcla de isonipecotinato de etilo (1,54 mL, 10,0 mmoles), trietilamina (4,18 mL, 30,0 mmoles) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (2,20 mL, 24,0 mmoles) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió amoniaco acuoso al 28 % a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con 1 moles/L ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante

40 destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,28 g, 100 %).

45 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,65-1,76 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,41-2,85 (m, 1H), 2,77-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 3,59-3,65 (m, 2H), 4,14 (q, J = 6,9 Hz, 2H).

Etapas 2:

50 El 1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidin-4-carboxilato de etilo (2,28 g, 10,0 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en una mezcla disolvente de metanol (30 mL) y agua (10 mL), a esto se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,10 g, 50,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron 6 moles/L de ácido clorhídrico al residuo resultante para ajustar el pH a 1, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar ácido 1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidin-4-carboxílico (830 mg, 42 %).

55 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,68-1,79 (m, 2H), 1,91-1,97 (m, 2H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 3,58-3,66 (m, 2H).

Etapas 3:

60 El ácido 1-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidin-4-carboxílico (300 mg, 1,50 mmoles) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en diclorometano (15 mL), y a esto se añadió cloruro de tionilo (0,547 mL, 7,50 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en cloroformo (5 mL). La solución resultante se añadió a una solución en piridina (10 mL) de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29, seguido de

agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1) para proporcionar el Compuesto 55 del título (171 mg, 81 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-1,95 (m, 4H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 3,00 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,68 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 9,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

[Ejemplo 56] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-(morfolinocarbonil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 56)

De una manera similar a la del Ejemplo 55, mediante la utilización de cloruro de morfolinocarbonilo en lugar de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo, se obtuvo el Compuesto 56 del título (167 mg, 72 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-1,90 (m, 4H), 2,30-2,50 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,26 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,73 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

[Ejemplo 57] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-metanosulfonilpiperidin-4-carboxamida (Compuesto 57)

De una manera similar a la del Ejemplo 55, mediante la utilización de cloruro de metanosulfonilo en lugar de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo, se obtuvo el Compuesto 57 del título (123 mg, 56 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,80-2,00 (m, 4H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H); 2,99 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,76 (ddd, J = 3,8, 3,8, 14,6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.

[Ejemplo 58] (Referencia)

1-(N,N-Dimetilsulfamoil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 58)

De una manera similar a la del Ejemplo 55, mediante la utilización de cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo en lugar de cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo, se obtuvo el Compuesto 58 del título (103 mg, 44 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,78 (ddd, J = 3,8, 3,8, 14,8 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470.

[Ejemplo 59] (Referencia)

4-(Bromometil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]benzamida (Compuesto 59)

El ácido 4-(bromometil)benzoico (2,24 g, 10,4 mmoles) se disolvió en tolueno (80 mL), y a esto se añadió cloruro de tionilo (7,59 mL, 104 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (50 mL), y a esto se añadieron 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (2,00 g, 7,97 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29, trietilamina (1,67 mL, 12,0 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (97,6 mg, 0,800 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1 hora. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto una solución acuosa de carbonato de sodio al 10%, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 9:1) para proporcionar el Compuesto 59 del título (3,29 g, 92 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,59 (s, 2H), 6,40 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 7,83 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 10,56 (br s, 1H).

[Ejemplo 60] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(imidazol-1-ilmetil)benzamida (Compuesto 60)

El Compuesto 59 (448 mg, 1,00 mmoles) se disolvió en DMF (4 mL), a esto se añadió imidazol (204 mg, 3,00 mmoles), seguido de agitación a 65°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para proporcionar el Compuesto 60 del título (348 mg, 80 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,23 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436.

[Ejemplo 61] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4[4-(hidroxipiperidin)metil]benzamida (Compuesto 61)

De una manera similar a la del Ejemplo 60, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina y 1,4-dioxano en lugar de imidazol y DMF, respectivamente, se obtuvo el Compuesto 61 del título (351 mg, 75 %) a partir del Compuesto 59 (448 mg, 1,00 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,50-1,70 (m, 3H), 1,88-1,93 (m, 2H), 2,14-2,22 (m, 2H), 2,72-2,76 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,70-3,75 (m, 1H), 3,90 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 6,49 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.

[Ejemplo 62] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(morfolinometil)benzamida (Compuesto 62)

De una manera similar a la del Ejemplo 60, mediante la utilización de morfolina y 1,4-dioxano en lugar de imidazol y DMF, respectivamente, se obtuvo el Compuesto 62 del título (36,5 mg, 8 %) a partir del Compuesto 59 (448 mg, 1,00 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,46 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,73 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 9,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

[Ejemplo 63] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-[[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]metil]benzamida (Compuesto 63)

De una manera similar a la del Ejemplo 60, mediante la utilización de N-(2-metoxietil)-N-metilamina y 1,4-dioxano en lugar de imidazol y DMF, respectivamente, se obtuvo el Compuesto 63 del título (173 mg, 38 %) a partir del Compuesto 59 (448 mg, 1,00 mmoles).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2,74 (s, 3H), 2,94 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,16-3,30 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,79 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,36 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.

[Ejemplo 64] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-[2-(oxopiperidin)metil]benzamida Compuesto 64)

Etapas 1:

Se suspendió hidruro de sodio al 60 % (600 mg, 15,0 mmoles) en DMF (30 mL), a esto se añadió 2-piperidona (1,49 g, 15,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución de 4-bromometilbenzoato de metilo (2,29 g, 10,0 mmoles) en DMF (10 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 9:1) para proporcionar 4-[[2-(oxopiperidin)metil]benzoato de metilo (2,47 g 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,74-1,85 (m, 4H), 2,46-2,51 (m, 2H), 3,20-3,22 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,64 (s, 2H), 7,31 (d,

J = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Etapa 2:

5 El 4-[(2-oxopiperidin)metil]benzoato de metilo (2,47 g, 10,0 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en una mezcla disolvente de metanol (30 mL) y agua (10 mL), y a esto se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,10 g, 50,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron 6 moles/L de ácido clorhídrico al residuo resultante para ajustar el pH a 1, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a
10 continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar ácido 4-[(2-oxopiperidin)metil]benzoico (629 mg, 27 %).
RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,69-1,75 (m, 4H), 2,27-2,34 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

15 Etapa 3:

El ácido 4-[(2-oxopiperidin)metil]benzoico (233 mg, 1,00 mmoles) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en diclorometano (10 mL), y a esto se añadió cloruro de tionilo (5 mL), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en
20 cloroformo (5 mL). La solución resultante se añadió a una solución de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmoles) en piridina (10 mL) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para proporcionar el Compuesto 64 del título (68,3 mg, 29 %).
25 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,81-1,84 (m, 4H), 2,48-2,51 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,66 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 9,45 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.

30 [Ejemplo 65] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-[(2-oxo-1,2-dihidropiridin-1-il)metil]benzamida (Compuesto 65)

De una manera similar a la del Ejemplo 64, mediante la utilización de 2-hidroxipiridina en lugar de 2-piperidona, se
35 obtuvo el Compuesto 65 del título (66,2 mg, 29 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol (126 mg, 0,50 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 29.
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,20 (ddd, J = 1,4, 6,5, 6,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,2, 6,5 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 2,2, 6,5, 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,44 (br s, 1H).
40 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463.

[Ejemplo 66] (Referencia)

45 N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 66)

De una manera similar a la del Ejemplo 29, mediante la utilización de 1-metilpiperazina (0,51 mL, 4,56 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 66 del título (108 mg, 32 %) a partir del Compuesto g (224 mg, 0,91 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.
50 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,47 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 4H), 3,10-3,19 (m, 4H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,74 (d, J = 6,1 Hz, 2H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 370.

[Ejemplo 67] (Referencia)

55 N-[5-(4-Etilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 67)

De una manera similar a la del Ejemplo 29, mediante la utilización de 1-etilpiperazina (1,18 mL, 8,50 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 67 del título (319 mg, 49 %) a partir del Compuesto g (417 mg, 1,70 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.
60 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,52 (dd, J = 7,2, 14,5 Hz, 2H), 2,64-2,68 (m, 4H), 3,07-3,10 (m, 4H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,6, 3,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,76 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384.

[Ejemplo 68] (Referencia)

N-[5-(4-Bencilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 68)

5 Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 29, mediante la utilización de 1-bencilpiperazina (3,46 mL, 19,9 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo 2-amino-5-(4-bencilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol (1,09 g, 78 %) a partir del

10 Compuesto g (1,00 g, 4,08 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,60-2,63 (m, 4H), 2,88-2,91 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 4,91 (br s, 2H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 0,9, 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,40 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

15 De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 68 del título (359 mg, 55 %) a partir de 2-amino-5-(4-bencilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol (500 mg, 1,46 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,70-2,88 (m, 4H), 3,09-3,23 (m, 4H), 3,74 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,67 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 446.

20

[Ejemplo 69] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-tiomorfolinotiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 69)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 29, mediante la utilización de tiomorfolina (1,03 mL, 10,2 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo Compuesto 69 del título (593 mg, 78 %) a partir del Compuesto g (500 mg, 2,04 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,84-2,87 (m, 4H), 3,25-3,28 (m, 4H), 6,45 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,78 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 10,2 (br s, 1H).

30 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.

[Ejemplo 70] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxotiomorfolino)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 70)

35

Etapa 1:

40 El 2-amino-4-(2-furil)-5-tiomorfolinotiazol (972 mg, 3,64 mmoles) obtenido como el intermedio en el Ejemplo 69 se disolvió en diclorometano (18 mL), a esto se añadió ácido m-cloropenbenzoico (1,32 g, 7,63 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 50:1), para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-oxotiomorfolino)tiazol (724 mg, 70 %).

45

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 70 del título (752 mg, 76 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-oxotiomorfolino)tiazol (724 mg, 2,55 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar del Compuesto a.

50 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,93-3,33 (m, 8H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,79 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

[Ejemplo 71] (Referencia)

55

N-[5-(1,1-Dioxotiomorfolino)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 71)

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 70, se obtuvo el Compuesto 71 del título (365 mg, 48 %) a partir del Compuesto 69 en lugar de 2-amino-4-(2-furil)-5-tiomorfolinotiazol.

60 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,21-3,24 (m, 4H), 3,52-3,56 (m, 4H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

[Ejemplo 72] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-piperidintiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 72)

De una manera similar a la del Ejemplo 29, mediante la utilización de piperidina (0,740 mL, 7,44 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 72 del título (354 mg, 67 %) a partir del Compuesto g (365 mg, 1,49 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,59-1,62 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 4H), 2,92-2,96 (m, 4H), 6,34 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 2H).
APCIMS m/z: $[M-H]^-$ 353.

[Ejemplo 73] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiperidin)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 73)

De una manera similar a la del Ejemplo 29, mediante la utilización de 2-metilpiperidina (0,750 mL, 6,35 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 73 del título (155 mg, 33 %) a partir del Compuesto g (312 mg, 1,27 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,00-1,02 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 2H), 1,66-1,83 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 2H), 3,07-3,11 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M-H]^-$ 367.

[Ejemplo 74] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxopiperidin)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 74)

Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 29, mediante la utilización de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (3,82 mL, 29,8 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo 2-amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol (1,54 g, 84 %) a partir del Compuesto g (1,46 g, 5,96 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

Etapa 2:

El 2-amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol (1,00 g, 3,25 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en THF (10 mL), a esto se le añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico (5 mL), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)-5-(4-oxopiperidin)tiazol (151 mg, 18 %).

Etapa 3:

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 74 del título (151 mg, 72 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-(4-oxopiperidin)tiazol (151 mg, 0,54 mmoles) obtenido en la Etapa 2, en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,62-2,71 (m, 4H), 3,36-3,40 (m, 4H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,76 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 10,81 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M-H]^-$ 367.

[Ejemplo 75] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-2-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 75)

Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 29, mediante la utilización de 1,2,3,4-tetrahidroisquinolina (1,28 mL, 10,2 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo 2-amino-4-(2-furil)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisquinolin-2-il)tiazol (524 mg, 86 %) a partir del Compuesto g (500 mg, 2,04 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,04-3,08 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,86 (br s, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 4H), 7,40 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 75 del título (133 mg, 39 %) a partir de 2-amino-

4-(2-furil)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiazol (250 mg, 0,84 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,09-3,03 (m, 2H), 3,33-3,37 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,09-7,26 (m, 4H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 401.

[Ejemplo 76] (Referencia)

N-[5-Dimetilamino-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 76)

De una manera similar a la del Ejemplo 29, mediante la utilización de una solución en metanol (1,53 mL, 3,06 mmoles) de 2 moles/L dimetilamina en lugar de morfolina; se obtuvo el Compuesto 76 del título (79,2 mg, 41 %) a partir del Compuesto g (150 mg, 0,61 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,80 (s, 6H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 6,2 Hz, 2H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 315.

[Ejemplo 77] (Referencia)

N-{4-(2-Furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol-2-il}piridin-4-carboxamida (Compuesto 77)

Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 29, mediante la utilización de N-(2-metoxietil)-N-metilamina (909 mg, 10,2 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo 2-amino-4-(2-furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol (363 mg, 70 %) a partir del Compuesto g (500 mg, 2,04 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,90 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,51-3,54 (m, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,05 (br s, 2H), 7,40 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 77 del título (195 mg, 88 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol (150 mg, 0,62 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,90 (s, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,51-3,54 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 359.

[Ejemplo 78] (Referencia)

N-{4-(2-Furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol-2-il}piridin-4-carboxamida

(Compuesto 78)

Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 29, mediante la utilización de N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amina (1,41 mL, 10,2 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo 2-amino-4-(2-furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol (349 mg, 57 %) a partir del Compuesto g (500 mg, 2,04 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,70 (s, 3H), 2,95-3,00 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 2H), 5,03 (br s, 2H), 6,36 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,00-7,10 (m, 2H), 7,37 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 8,50-8,52 (m, 1H).

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo 1, se obtuvo el Compuesto 78 del título (143 mg, 53 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol (200 mg, 0,67 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,83 (s, 3H), 3,01-3,07 (m, 2H), 3,41-3,46 (m, 2H), 6,38 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,03-7,12 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,72 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,82 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Ejemplo 79] (Referencia)

N-[5-(4-Bencilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 79)

De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo el Compuesto 79 del título (550 mg, 77 %) a partir de 2-amino-5-(4-bencilpiperazin-1-il)-4-(2-furil)tiazol (458 mg, 1,87 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 68, en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,99 (s, 3H), 2,63-2,66 (m, 4H), 3,01-3,04 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,23-7,40 (m, 6H), 10,9 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

10 [Ejemplo 80] (Referencia)

Fumarato de N-[4-(2-furil)-5-(piperazin-1-il)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 80)

15 El Compuesto 79 (274 mg, 0,72 mmoles) se disolvió en metanol (7 mL), y a esto se añadió paladio-carbono al 10 % (274 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno at 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el producto filtrado resultante se concentró para proporcionar una forma libre del Compuesto del título. La forma libre resultante se disolvió en etanol (5 mL), a esto se añadió ácido fumárico (83,0 mg, 0,51 mmoles), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 80 del título (40,1 mg, 14 %).

20 RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 2,10 (s, 3H), 2,97-3,06 (m, 4H), 3,14-3,21 (m, 4H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 293.

[Ejemplo 81] (Referencia)

25 N-[4-(2-Furil)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 81)

De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo el Compuesto 81 del título (225 mg, 74 %) a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)tiazol (267 mg, 0,89 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 75, en lugar del Compuesto a.

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,11 (s, 3H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 12,08 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 340.

[Ejemplo 82] (Referencia)

35

N-[5-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 82)

De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo el Compuesto 82 del título (488 mg, 84 %) a partir de 2-amino-5-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-4-(2-furil)tiazol (510 mg, 1,66 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 74, en lugar del Compuesto a.

40 RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,87-1,91 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 4H), 3,98 (s, 4H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 10,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 350.

45 [Ejemplo 83] (Referencia)

N-{4-(2-Furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol-2-il}acetamida · 0,5 fumarato (Compuesto 83)

De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol (160 mg, 0,63 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 77, en lugar del Compuesto a. La forma libre resultante se disolvió en etanol (5 mL), y a esto se añadió ácido fumárico (146 mg, 1,26 mmoles), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 83 del título (39,8 mg, 18 %).

50 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,09 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 12,08 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

[Ejemplo 84] (Referencia)

60 N-{4-(2-Furil)-5-{N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino}tiazol-2-il}acetamida fumarato (Compuesto 84)

De una manera similar a la del Ejemplo 2, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título a partir de 2-amino-4-(2-furil)-5-[N-metil-N-[2-(2-piridil)etil]amino]tiazol (108 mg, 0,36 mmoles) obtenido en la Etapa 1 del Ejemplo 78, en lugar del Compuesto a. De una manera similar a la del Ejemplo 83, el Compuesto 84 del título (20,2 mg, 12 %) se

obtuvo a partir de su forma libre.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,11 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 6,28-6,29 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,61-7,67 (m, 2H), 8,43-8,56 (m, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 343.

5

[Ejemplo 85] (Referencia)

N-[5-Formil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 85)

10 El Compuesto i (684 mg, 3,52 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9 se disolvió en DMF (17 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (867 mg, 7,04 mmoles), hidrocloreto de EDC (1,35 g, 7,04 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,08 g, 7,04 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el Compuesto 85 del título (546 mg, 52 %).

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,77 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,00-8,03 (m, 3H), 8,84 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 10,46 (s, 1H), 13,60 (br s, 1H).

[Ejemplo 86] (Referencia)

20 N-[4-(2-Furil)-5-(morfolinometil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 86)

25 El Compuesto 85 (250 mg, 0,836 mmoles) se disolvió en 1,2-dicloroetano (4 mL), y a esto se añadieron morfolina (0,15 mL, 1,67 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (531 mg, 2,51 mmoles), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para proporcionar el Compuesto 86 del título (302 mg, 98 %).

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,31-3,34 (m, 4H), 3,59-3,62 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,9, 3,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 13,02 (br s, 1H)

ESIMS m/z: $[M-H]^+$ 371.

[Ejemplo 87] (Referencia)

35

N-[4-(2-Furil)-5-(tiomorfolinometil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 87)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 86, mediante la utilización de tiomorfolina (0,170 mL, 1,67 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 87 del título (272 mg, 84 %) a partir del Compuesto 85 (250 mg, 0,836 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,71-2,74 (m, 4H), 2,86-2,89 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 2H), 8,77 (dd, J = 1,8, 4,4 Hz, 2H), 10,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

45

[Ejemplo 88] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 88)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 86, mediante la utilización de pirrolidina (0,141 mL, 1,67 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 88 del título (249 mg, 84 %) a partir del Compuesto 85 (250 mg, 0,836 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-1,84 (m, 4H), 2,65-2,72 (m, 4H), 4,05 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 355.

55

[Ejemplo 89] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 89)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 86, mediante la utilización de 1-metilpiperazina (0,152 mL, 1,34 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 89 del título (142 mg, 55 %) a partir del Compuesto 85 (200 mg, 0,669 mmoles).

RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 2,98 (s, 3H), 3,37-3,72 (m, 8H), 4,77 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 9,09 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

[Ejemplo 90] (Referencia)

5 N-[4-(2-Furil)-5-(octahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazin-8-ilmetil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 90)

De una manera similar a la del Ejemplo 86, mediante la utilización de octahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazina (300 mg, 2,11 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento EP 472826, en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 90 del título (212 mg, 47 %) a partir del Compuesto 85 (316 mg, 1,05 mmoles).

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,91-1,98 (m, 1H), 2,37-2,50 (m, 4H), 2,64-2,78 (m, 3H), 2,96-2,99 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,82-3,84 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,78 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

15 [Ejemplo 91] (Referencia)

Dihidrocloruro de N-{4-(2-furil)-5-[(2-morfolinoetilamino)metil]tiazol-2-il}piridin-4-carboxamida (Compuesto 91)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 86, mediante la utilización de N-(2-aminoetil)morfolina (0,180 mL, 1,34 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título a partir del Compuesto 85 (200 mg, 0,669 mmoles). La forma libre resultante se disolvió en etanol (4 mL), a esto se añadió una solución en acetato de etilo (0,30 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 91 del título (40,3 mg, 12 %).

25 RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 3,10-3,39 (m, 6H), 3,56-3,65 (m, 2H), 3,87-3,94 (m, 4H), 4,80 (s, 2H), 6,63(dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,86 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 414.

[Ejemplo 92] (Referencia)

30 2-(terc-Butoxicarbonilamino)-5-formil-4-(2-furil)tiazol (Compuesto 92)

El Compuesto h (3,10 g, 8,98 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (45 mL), y a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (14,2 mL, 22,5 mmoles) en una corriente de argón a $-78^\circ C$. La mezcla se agitó at $-78^\circ C$ durante 10 minutos, y a continuación se añadió a esto gota a gota DMF (14,2 mL, 183 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el Compuesto

40 92 del título (1,50 g, 57 %).
RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,95 (br s, 1H), 10,52 (s, 1H).

[Ejemplo 93] (Referencia)

45 2-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)-5-morfolinometiltiazol (Compuesto 93)

El Compuesto 92 (1,58 g, 5,37 mmoles) y morfolina (0,64 mL, 10,7 mmoles) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (26 mL), y a esto se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,41 g, 16,1 mmoles), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para proporcionar el Compuesto 93 del título (1,15 g, 57 %).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 2,56-2,60 (m, 4H), 3,70-3,74 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 94] (Referencia)

60 N-[4-(2-Furil)-5-(morfolinometil)tiazol-2-il] piridin-3-carboxamida (Compuesto 94)

Etapa 1:

El Compuesto 93 (1,15 g, 0,32 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (12 mL), seguido de agitación a

temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio y una mezcla disolvente (4:1) de cloroformo y 2-propanol al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)-5-

(morfolinometil)tiazol (835 mg, 100 %).
 RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 2,50-2,53 (m, 4H), 3,65-3,68 (m, 4H), 3,83 (s, 2H), 6,47 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 0,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H).

Etapa 2:

El 2-amino-4-(2-furil)-5-(morfolinometil)tiazol (225 mg, 0,85 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (4 mL), y a esto se añadieron hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (302 mg, 1,70 mmoles) y trietilamina (0,24 mL, 1,70 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 94 del título (73,0 mg, 23 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,60-2,63 (m, 4H), 3,74-3,77 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 6,42 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 8,78-8,83 (m, 1H), 9,18-9,19 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M-H]^-$ 369.

[Ejemplo 95] (Referencia)

N-[5-Carboxi-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 95)

El Compuesto 24 (840 mg, 2,45 mmoles) se disolvió en THF (5 mL) y metanol (5 mL), y a esto se añadió una solución acuosa de 4 moles/L de hidróxido de sodio (3 mL), seguido de agitación a 60°C durante 2 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, y se neutralizó con 2 moles/L ácido clorhídrico añadido a esto. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 95 del título (411 mg, 53 %).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,68 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,61 (dd, $J = 1,0, 3,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 1,0, 1,8$ Hz, 1H), 8,20 (dd, $J = 1,7, 4,8$ Hz, 2H), 8,94 (dd, $J = 1,7, 4,8$ Hz, 2H).

[Ejemplo 96]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinocarboniltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 96)

El Compuesto 95 (410 mg, 1,30 mmoles), morfolina (0,141 mL, 1,60 mmoles), hidrocloreto de EDC (500 mg, 2,60 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (400 mg, 2,60 mmoles) y trietilamina (0,36 mL, 2,60 mmoles) se disolvieron en DMF (5 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en etanol para proporcionar el Compuesto 96 del título (159 mg, 34 %) en forma de cristales incoloros.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,59-3,68 (m, 8H), 6,39 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 0,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,6, 4,5$ Hz, 2H), 8,81 (dd, $J = 1,6, 4,5$ Hz, 2H), 10,82 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 383.

[Ejemplo 97] (Referencia)

N-[5-(N,N-Dimetilcarbamoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 97)

De una manera similar a la del Ejemplo 96, mediante la utilización de una solución de 2 moles/L de dimetilamina (0,420 mL, 0,850 mmoles) en metanol en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 97 del título (85,1 mg, 31 %) a partir del Compuesto 95 (250 mg, 0,794 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 6,62 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 0,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,81 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M-H]^+$ 343.

[Ejemplo 98] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(N-metoxi-N-metilcarbamoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 98)

De una manera similar a la del Ejemplo 96, mediante la utilización de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxiamina (810 mg, 8,30 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 98 del título (1,20 g, 81 %) a partir del Compuesto

95 (1,31 g, 4,15 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,38 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,40 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,7, 4,6$ Hz, 2H), 8,82 (dd, $J = 1,7, 4,6$ Hz, 2H).

5 [Ejemplo 99]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 99)

10 El Compuesto 98 (354 mg, 0,989 mmoles) se disolvió en THF (5 mL), y a esto se añadió una solución en éter dietílico de 3 moles/L de bromuro de fenilmagnesio (1,32 mL, 3,96 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se volvió a suspender en etanol para proporcionar el

15 Compuesto 99 del título (220 mg, 59 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.
RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,52 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,50 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,03 (dd, $J = 1,7, 4,4$ Hz, 2H), 8,84 (dd, $J = 1,7, 4,4$ Hz, 2H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 376.

20 [Ejemplo 100] (Referencia)

N-[4-(5-Bromofuran-2-il)-5-morfolinotiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 100)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 29, se obtuvo el Compuesto 100 del título (156 mg, 31 %) a partir del Compuesto j (379 mg, 1,17 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10, en lugar del Compuesto g obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,01-3,05 (m, 4H), 3,88-3,91 (m, 4H), 6,36 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,5, 4,4$ Hz, 2H), 8,80 (dd, $J = 1,5, 4,4$ Hz, 2H), 10,31 (br s, 1H)
APCIMS m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ 435, $[^{81}BrM+H]^+$ 437.

30 [Ejemplo 101] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 101)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 2, mediante la utilización de cloruro de benzoilo (0,160 mL, 1,39 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 101 del título (183 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto a (200 mg, 0,820 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,60 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,61-7,70 (m, 2H), 8,09-8,18 (m, 2H), 8,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 13,01 (br s, 1H).

40 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 248.
p.f.: 270-300°C (descomp.).

[Ejemplo 102] (Referencia)

45 4-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 102)

De una manera similar a la del Ejemplo 2, mediante la utilización de cloruro de 4-fluorobenzoilo (0,170 mL, 1,39 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 102 del título (94,1 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto a (200 mg, 0,820 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

50 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,60 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 8,9$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 5,4, 8,9$ Hz, 2H), 8,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 13,07 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.
p.f.: 270-300°C (descomp.).

55 [Ejemplo 103] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-4-metoxibenzamida (Compuesto 103)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 2, mediante la utilización de cloruro de 4-metoxibenzoilo (0,150 mL, 1,39 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, el Compuesto 103 del título (133 mg, 43 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto a (200 mg, 0,820 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,86 (s, 3H), 6,61 (dd, $J = 1,9, 3,2$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 0,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,67 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,62 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H),

12,86 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [M+H]⁺ 378.
p.f.: 235-245°C.

5 [Ejemplo 104] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanamida (Compuesto 104)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 2, mediante la utilización de cloruro de pivaloilo (0,170 mL, 1,39 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 104 del título (107 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto a (200 mg, 0,820 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,27 (s, 9H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 12,19 (br s, 1H).

15 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 328.
p.f.: 240-241°C.

[Ejemplo 105] (Referencia)

20 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-metoxipiridin-4-carboxamida (Compuesto 105)

De una manera similar a la del Ejemplo 42, mediante la utilización del Compuesto k obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 en lugar de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico, se obtuvo el Compuesto 105 del título (1,93 g, 85 %) a partir del Compuesto a (1,46 g, 6,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, en lugar de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol.

25 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 3,94 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 0,5, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, J = 0,5, 5,4 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 12,96 (br s, 1H).

30 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 379.
p.f.: 285-288°C.

[Ejemplo 106] (Referencia)

35 N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxibenciloxi)piridin-4-carboxamida (Compuesto 106)

De una manera similar a la del Ejemplo 42, mediante la utilización del Compuesto 1 obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 en lugar de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico, se obtuvo el Compuesto 106 del título (2,41 g, 83 %) a partir del Compuesto a (1,46 g, 6,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, en lugar de 2-amino-4-(2-furil)-5-morfolinotiazol.

40 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 3,76 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,67-7,68 (m, 1H), 8,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,29 (br s, 1H).

45 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 485.

[Ejemplo 107] (Referencia)

45 2-(Clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 107)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido 2-(clorometil)isonicotínico (2,12 g, 12,3 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/043636 en lugar de ácido metoxiacético, el Compuesto 107 del título (1,75 g, 71 %) se obtuvo a partir del Compuesto a (1,50 g, 6,17 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1.

50 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 4,90 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,63 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

55 [Ejemplo 108] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-(imidazol-1-ilmetil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 108)

60 El Compuesto 107 (150 mg, 0,387 mmoles) se disolvió en DMF (2 ml), y a esto se añadió imidazol (129 mg, 1,89 mmoles), seguido de agitación a 90°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para proporcionar el Compuesto 108 del título (120 mg, 74 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,43 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,46 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,79 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 429.

p.f.: 239-250°C.

[Ejemplo 109] (Referencia)

2-{N-[2-(Dimetilamino)etil]-N-metilaminometil]-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 109)

El Compuesto 107 (150 mg, 0,387 mmoles) se disolvió en N,N,N'-trimetiletilendiamina (1 mL), seguido de agitación a 60°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) y a continuación se cristalizó en éter diisopropílico para proporcionar el Compuesto 109 del título (70 mg, 40 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,30 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,50-2,54 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 6,46 (dd, J = 1,7, 3,2 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,64 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

p.f.: 203-205°C.

[Ejemplo 110] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]piridin-4-carboxamida

(Compuesto 110)

De una manera similar a la del Ejemplo 109, mediante la utilización de N-(2-metoxietil)-N-metilamina (1 mL) en lugar de N,N,N'-trimetiletilendiamina, se obtuvo el Compuesto 110 del título (137 mg, 81 %) a partir del Compuesto 107 (150 mg, 0,387 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,42 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,51 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,43 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,20 (s, 2H), 8,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 450.

p.f.: 195-197°C.

[Ejemplo 111] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidinmetil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 111)

De una manera similar a la del Ejemplo 108, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina en lugar de imidazol, se obtuvo el Compuesto 111 del título (92,0 mg, 53 %) a partir del Compuesto 107 (150 mg, 0,387 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,84-0,89 (m, 4H), 1,24-1,37 (m, 4H), 1,60-1,68 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,62 (s, J = 6,1 Hz, 2H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 203-208°C.

[Ejemplo 112] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 112)

El Compuesto 106 (2,10 g, 4,33 mmoles) y anisol (4,72 mL, 43,4 mmoles) se suspendieron en ácido trifluoroacético (7 mL), seguido de agitación a 65°C durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 8, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 4:1) para proporcionar el Compuesto 112 del título (1,07 g, 68 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,66 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6, 4,0 Hz, 2H), 11,98 (br s, 1H), 13,17 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

p.f. 277-281°C.

[Ejemplo 113] (Referencia)

1-Bencil-N-[4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 113)

El Compuesto 112 (146 mg, 0,400 mmoles) se disolvió en DMF (2 mL), a esto se añadió hidruro de sodio al 60 % (35,2 mg, 0,880 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,0523 mL, 0,440 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, y a esto se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico para ajustar el pH a 7, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1) para proporcionar el Compuesto 113 del título (25,0 mg, 14 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,15 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,17-7,39 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,22 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455.

p.f.: 244-248°C.

[Ejemplo 114] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metilpiridin-4-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 114)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 114 del título (502 mg, 73 %) a partir del Compuesto m (514 mg, 2,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 13, en lugar del Compuesto a.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,08 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,83 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 13,37 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.

[Ejemplo 115] (Referencia)

N-[4,5-Di(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 115)

El Compuesto n (300 mg, 0,760 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14, tributil(2-furil)estannano (0,720 mL, 2,28 mmoles), óxido de plata (0,180 g, 0,760 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,130 g, 0,114 mmoles) se suspendieron en DMF (7,6 mL), seguido de agitación a 60°C durante 2 horas y a 100°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, a esto se añadió acetato de etilo, y el óxido de plata precipitado se recogió mediante filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución acuosa al 10 % (35 mL) de fluoruro de potasio al residuo resultante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para proporcionar el Compuesto 115 del título (20,6 mg, 8 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,47-7,66 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 9,59 (br s, 1H).

p.f.: 156-157°C.

[Ejemplo 116] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(2-tienil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 116)

De una manera similar a la del Ejemplo 115, mediante la utilización de tributil(2-tienil)estannano (0,240 mL, 0,750 mmoles) en lugar de tributil(2-furil)estannano, el Compuesto 116 del título (98,9 mg, 100 %) se obtuvo a partir del Compuesto n (100 mg, 0,250 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 6,33 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 3,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3,7, 5,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,5, 3,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,5, 5,1 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 9,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.

[Ejemplo 117] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metilindol-2-il)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 117)

De una manera similar a la del Ejemplo 115, mediante la utilización de tributil(1-metilindol-2-il)estannano (1,37 mL,

3,78 mmoles). en lugar de tributil(2-furil)estannano, se obtuvo el Compuesto 117 del título (395 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto n (500 mg, 1,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

5 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,55 (s, 3H), 6,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,71 (m, 4H), 7,91-7,97 (m, 2H), 9,76 (br s, 1H).
p.f.: 195-196°C.

[Ejemplo 118] (Referencia)

10 N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilfenil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 118)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 118 del título (482 mg, 67 %) a partir del Compuesto o (512 mg, 2,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 15, en lugar del Compuesto a.

15 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,09 (s, 3H), 6,18 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,28-7,40 (m, 4H), 7,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,4, 5,9 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,4, 5,9 Hz, 2H), 12,27 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 362.

[Ejemplo 119] (Referencia)

20 N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxifenil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 119)

De una manera similar a la del Ejemplo 115, mediante la utilización de tributil(4-metoxifenil)estannano (1,15 mL, 3,78 mmoles) en lugar de tributil(2-furil)estannano, se obtuvo el Compuesto 119 del título (137 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto n (500 mg, 1,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,87 (s, 3H), 6,32 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,34 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,48-7,57 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H), 9,61 (br s, 1H).
30 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.
p.f.: 90-98°C.

[Ejemplo 120] (Referencia)

35 N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxifenil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 120)

De una manera similar a la del Ejemplo 115, mediante la utilización de tributil(3-metoxifenil)estannano (1,40 mL, 3,78 mmoles) en lugar de tributil(2-furil)estannano, se obtuvo el Compuesto 120 del título (245 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto n (500 mg, 1,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

40 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,82 (s, 3H), 6,31 (dd, J = 1,6, 3,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 2,5, 8,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 2,5, 2,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,5, 7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,5, 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,56-7,63 (m, 1H), 7,89-7,95 (m, 2H), 8,74 (br s, 1H).
45 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

[Ejemplo 121] (Referencia)

-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxifenil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 121)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 115, mediante la utilización de tributil(2-metoxifenil)estannano (1,49 mL, 4,53 mmoles) en lugar de tributil(2-furil)estannano, se obtuvo el Compuesto 121 del título (181 mg, 33 %) a partir del Compuesto n (600 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,77 (s, 3H), 6,08 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 2H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34-7,55 (m, 5H), 7,86-7,92 (m, 2H), 10,91 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

[Ejemplo 122] (Referencia)

60 N-[4-(2-Furil)-5-(2-trifluorometilfenil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 122)

De una manera similar a la del Ejemplo 115, mediante la utilización de tributil(2-trifluorometilfenil)estannano (1,41 mL, 3,78 mmoles) en lugar de tributil(2-furil)estannano, se obtuvo el Compuesto 122 del título (313 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto n (500 mg, 1,26 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 5,88 (dd, $J = 0,8, 3,2$ Hz, 1H), 6,25 (dd, $J = 1,9, 3,2$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,46-7,67 (m, 6H), 7,81-7,87 (m, 1H), 7,91-7,97 (m, 2H), 9,72 (br s, 1H).
p.f.: 205-206°C.

5 [Ejemplo 123] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 123)

Etapa 1:

10 El Compuesto p (259 mg, 1,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 se suspendió en metanol (4 mL), a esto se añadió una solución al 28 % de metóxido de sodio (385 mg, 2,00 mmoles) en metanol, seguido de agitación durante 30 minutos. Adicionalmente, se añadió yoduro de metilo (0,185 mL, 3,00 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)tiazol (222 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,39 (s, 3H), 6,02 (dd, $J = 2,1, 7,1$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 1,7, 3,3$ Hz), 6,63 (dd, $J = 0,8, 3,3$ Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 7,59 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 0,8, 1,7$ Hz, 1H).
20 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 274.

Etapa 2:

25 El 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)tiazol (222 mg, 0,812 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (4 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (199 mg, 1,62 mmoles), PyBOP (926 mg, 1,78 mmoles) y trietilamina (0,497 mL, 3,56 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:3), seguido de resuspensión con metanol para proporcionar el Compuesto 123 del título (158 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,46 (s, 3H), 6,21 (dd, $J = 1,6, 7,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 8,82 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 13,35 (br s, 1H).
35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.
p.f.: 280-282°C.

[Ejemplo 124] (Referencia)

N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 124)

40 Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 123, mediante la utilización de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (0,185 mg, 3,00 mmoles) a partir del Compuesto p (259 mg, 1,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 16.

45 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,67 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,04 (dd, $J = 2,0, 7,1$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 1,8, 3,4$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 0,9, 3,4$ Hz, 1H), 7,43 (br s, 2H), 7,60 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 0,9, 1,8$ Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 288.

50 Etapa 2:

55 El 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (167 mg, 0,582 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (8 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (143 mg, 1,16 mmoles), PyBOP (664 mg, 1,28 mmoles) y trietilamina (0,356 mL, 2,55 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:1), seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de metanol y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 124 del título (83,5 mg, 37 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

60 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,93 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,23 (dd, $J = 1,9, 7,0$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 1,9, 3,2$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 0,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 1,6, 4,3$ Hz, 2H), 8,82 (dd, $J = 1,6, 4,3$ Hz, 2H), 13,36 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.
p.f.: 245-248°C.

[Ejemplo 125] (Referencia)

N-[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 125)

5 Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 123, mediante la utilización de bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo 2-amino-5-(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (289 mg, 83 %) a partir del Compuesto p (259 mg, 1,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 16.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,02 (s, 2H), 6,07 (dd, J = 2,1, 7,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 7,46 (br s, 2H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 350.

15 Etapa 2:

De una manera similar a la del Etapa 2 del Ejemplo 124, se obtuvo el Compuesto 125 del título (42,6 mg, 11 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir de 2-amino-5-(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (289 mg, 0,827 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar de 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol.

20 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,13 (s, 2H), 6,26 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,25-7,45 (m, 5H), 7,74 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 5,9 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 1,6, 5,9 Hz, 2H), 13,36 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

25 p.f.: 137-140°C.

[Ejemplo 126] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 126)

30

Etapa 1:

El Compuesto q (259 mg, 1,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 y metóxido de sodio (119 mg, 2,20 mmoles) se suspendieron en metanol (6 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Adicionalmente, se añadió yoduro de metilo (0,218 mL, 3,50 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche, y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 4:1) para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)tiazol (203 mg, 74 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

35 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,44 (s, 3H), 6,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,48 (m, 2H), 7,15 (br s, 2H), 7,34 (dd, J = 2,6, 9,2 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

40 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 274.

Etapa 2:

45 El 2-amino-4-(2-furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)tiazol (200 mg, 0,732 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (4 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (180 mg, 1,46 mmoles), PyBOP (838 mg, 1,61 mmoles) y trietilamina (0,449 mL, 3,21 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:1), seguido de resuspensión con metanol para proporcionar el Compuesto 126 del título (155 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

50 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,49 (s, 3H), 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,7, 9,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,20 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,22 (br s, 1H).

55 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

p.f.: 294-295°C.

[Ejemplo 127] (Referencia)

N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 127)

60

Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 126, mediante la utilización de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (287 mg, 100 %) a partir del

Compuesto q (259 mg, 1,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,92 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,38 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,45-6,50 (m, 2H), 7,16 (br s, 2H), 7,34 (dd, J = 2,6, 9,4 Hz, 1H) 7,53-7,57 (m, 1H), 7,82 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 288.

5

Etapa 2:

El 2-amino-5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (287 mg, 1,00 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (4 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (246 mg, 2,00 mmoles), PyBOP (1,14 g, 2,20 mmoles) y trietilamina (0,613 mL, 4,40 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:1), seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de metanol y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 127 del título (99,0 mg, 25 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

10

15

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,45 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,7, 9,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,24 (br s, 1H).

20

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.

p.f.: 285-289°C.

[Ejemplo 128] (Referencia)

N-[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 128)

25

Etapa 1:

De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 126, mediante la utilización de bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo 2-amino-5-(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (349 mg, 100 %) a partir del Compuesto q (259 mg, 1,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 17.

30

Etapa 2:

El 2-amino-5-(1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (349 mg, 1,00 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (4 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (246 mg, 2,00 mmoles), PyBOP (1,14 g, 2,20 mmoles) y trietilamina (0,613 mL, 4,40 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:1), seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de metanol y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 128 del título (128 mg, 28 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

35

40

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,16 (s, 2H), 6,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,44 (m, 5H), 7,49 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,25 (br s, 1H).

45

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

p.f.: 215-218°C.

[Ejemplo 129] (Referencia)

N-[5-(1-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 129)

50

El Compuesto r (660 mg, 2,30 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 18 se disolvió en DMF (8 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (1,70 g, 13,8 mmoles), hidrocloreuro de EDC (2,64 g, 13,8 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,11 g, 6,66 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1), seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de metanol y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 129 del título (442 mg, 49 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

55

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,16 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,22 (q, J = 6,5 Hz, 2H), 6,32 (dd, J = 1,4, 6,8 Hz, 1H), 6,38-6,42 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 1,4, 9,2 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,88 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H)

60

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.

p.f.: >300°C.

[Ejemplo 130] (Referencia)

N-[5-(1-Etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 130)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 130 del título (200 mg, 87 %) a partir del Compuesto s (186 mg, 0,588 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 19, en lugar del Compuesto a.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,27 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).
 10 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.
 p.f.: 235-239°C.

[Ejemplo 131] (Referencia)

- 15 N-[4-(2-Furil)-5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 131)

- De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, se obtuvo el Compuesto 131 del título (157 mg, 72 %) a partir del Compuesto t (162 mg, 0,539 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 20, en lugar del Compuesto a.
 20 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,32-1,34 (m, 6H), 5,17-5,22 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 13,3 (s, 1H).
 25 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408.
 p.f.: 190-194°C.

[Ejemplo 132] (Referencia)

- 30 Etilo 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-carboxilato de (Compuesto 132)

- De una manera similar a la del Referencia Ejemplo 8, se obtuvo el Compuesto 132 del título (5,12 g, 74 %) a partir del Compuesto e (4,89 g, 20,5 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 5, en lugar del Compuesto g obtenido en el Ejemplo de Referencia 7.
 35 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,35 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,3, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,3, 3,5 Hz, 1H), 9,43 (br s, 1H).
 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 339.

[Ejemplo 133] (Referencia)

- 40 Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-carboxílico (Compuesto 133)

- De una manera similar a la del Ejemplo 95, el Compuesto 133 del título (4,65 g, 99 %) se obtuvo a partir del Compuesto 132 (5,12 g, 15,1 mmoles), en lugar del Compuesto 24. RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,00 (br s, 1H).
 45 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 311.

[Ejemplo 134] (Referencia)

- 50 2-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)-N-metoxi-N-metiltiazol-5-carboxamida (Compuesto 134)

- De una manera similar a la del Ejemplo 96, mediante la utilización de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 134 del título (2,59 g, 49 %) a partir del Compuesto 133 (4,65 g, 15,0 mmoles), en lugar del Compuesto 95.
 55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 3,34 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,47 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 9,23 (br s, 1H).

[Ejemplo 135]

- 60 N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 135)

El Compuesto 134 (10,7 g, 30,3 mmoles) se disolvió en THF (240 ml), y a esto se añadió una solución en THF de 2,0 moles/L de cloruro de fenilmagnesio (60,6 mL, 121 mmoles) a 0°C en una atmósfera de argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa

saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el Compuesto 135 del título (6,18 g, 55 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,49 (s, 9H), 6,38 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 3H), 7,76-7,78 (m, 2H).

[Ejemplo 136] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilfenilcetona (Compuesto 136)

El Compuesto 135 (6,18 g, 16,7 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (17 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4) para proporcionar el Compuesto 136 del título (4,39 g, 97 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 6,40 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 8,00 (s, 2H).

[Ejemplo 137]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-hidroxi-2-metilpropanamida (Compuesto 137)

El Compuesto 136 (150 mg, 0,555 mmoles) se disolvió en DMF (2,5 mL), y a esto se añadieron ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico (116 mg, 1,11 mmoles), hidrócloruro de EDC (313 mg, 1,11 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (170 mg, 1,11 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 137 del título (158 mg, 80 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,63 (s, 6H), 6,44 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H), 10,6 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.

p.f.: 153-154°C.

[Ejemplo 138]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-hidroxiciclopropanocarboxamida (Compuesto 138)

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, el Compuesto 138 del título (151 mg, 77 %) se obtuvo a partir del Compuesto 136 (150 mg, 0,555 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,26-1,32 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 6,41 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 10,31 (s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355.

p.f.: 202-205°C.

[Ejemplo 139]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzamida (Compuesto 139)

Etapa 1:

Se disolvió isoftalato de metilo (2,00 g, 11,1 mmoles) en THF (60 mL), y a esto se añadieron una solución de 2,0 moles/L de dimetilamina (11,1 mL, 22,2 mmoles) en metanol, hidrócloruro de EDC (4,27 g, 22,2 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,40 g, 22,2 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3) para proporcionar 3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzoato de metilo (2,30 g, 100 %).

Etapa 2:

El 3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzoato de metilo (2,30 g, 11,1 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en una mezcla disolvente (1:1) (50 mL) de metanol y agua, y a esto se añadió monohidrato de hidróxido de litio (932 mg, 22,2 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 3 moles/L de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 3, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar ácido 3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzoico (2,12 g, 99 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,89 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 7,36-7,37 (m, 2H), 7,89-7,95 (m, 2H).

Etapa 3:

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido 3-(N,N-dimetilcarbamoil)benzoico obtenido en la Etapa 2 en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, el Compuesto 139 del título (138 mg, 46 %) se obtuvo a partir del Compuesto 136 (184 mg, 0,680 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,56-7,73 (m, 5H), 8,16-8,20 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 386.

p.f.: 222-224°C.

[Ejemplo 140]

2-(Clorometil)-N-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 140)

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido 2-(clorometil)isonicotínico obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/04363 en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 140 del título (712 mg, 91 %) a partir del Compuesto 136 (500 mg, 1,85 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 4,69 (s, 2H), 6,22 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,64 (m, 4H), 7,81-7,85 (m, 3H), 8,66-8,68 (m, 1H).

[Ejemplo 141]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(dimetilaminometil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 141)

El Compuesto 140 (100 mg, 0,236 mmoles) se disolvió en una solución en metanol (2 mL) de 2,0 moles/L de dimetilamina, seguido de agitación durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 141 del título (42,0 mg, 41 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,30 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 6,30 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 1,5, 5,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 433.

p.f.: 205-209°C.

[Ejemplo 142]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-dimetilaminoetil)-N-metilaminometil]piridin-4-carboxamida (Compuesto 142)

De una manera similar a la del Ejemplo 141, mediante la utilización de N,N,N'-trimetiletilendiamina en lugar de la solución de 2,0 moles/L de dimetilamina en metanol, se obtuvo el Compuesto 142 del título (90,7 mg, 46 %) a partir del Compuesto 140 (170 mg, 0,401 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 1,9, 5,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,62 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 490.

[Ejemplo 143]

Dihidrocloruro de N-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilaminometil]piridin-4-carboxamida (Compuesto 143)

De una manera similar a la del Ejemplo 141, mediante la utilización de N-(2-metoxietil)-N-metiletilendiamina en lugar de la solución de 2,0 moles/L de dimetilamina en metanol, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título a partir del Compuesto 140 (170 mg, 0,401 mmoles). La forma libre resultante se trató con 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo para proporcionar el Compuesto 143 del título (182 mg, 83 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,87 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,41 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 477.

5

[Ejemplo 144]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(morfolinometil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 144)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 141, mediante la utilización de morfolina en lugar de la solución de 2,0 moles/L de dimetilamina en metanol, se obtuvo el Compuesto 144 del título (52,0 mg, 49 %) a partir del Compuesto 140 (100 mg, 0,236 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,52-2,53 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 6,29 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,62 (dd, J = 1,8, 5,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

15

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

p.f.: 212-213°C.

[Ejemplo 145]

20

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridin-4-carboxamida

(Compuesto 145)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido 2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridin-4-carboxílico en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 145 del título (40,0 mg, 23 %) a partir del Compuesto 136 (100 mg, 0,370 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,13 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,59 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 6,35 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,06 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 10,70 (br s, 1H).

30

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.

p.f.: 145-147°C.

[Ejemplo 146]

35

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-piperidinpiridin-4-carboxamida (Compuesto 146)

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido 2-piperidinisonicotínico en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 146 del título (89,0 mg, 52 %) a partir del Compuesto 136 (100 mg, 0,370 mmoles).

40

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,64 (m, 6H), 3,61-3,65 (m, 4H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 8,27 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 13,38 (br s, 1H).

45

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 459.

p.f.: 195-198°C.

[Ejemplo 147]

2-Cloro-N-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 147)

50

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido 6-cloronicotínico en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 147 del título (583 mg, 77 %) a partir del Compuesto 136 (500 mg, 1,85 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,31 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,16 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H), 8,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

55

[Ejemplo 148]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolino-5-piridincarboxamida (Compuesto 148)

60

El Compuesto 147 (100 mg, 0,244 mmoles) se disolvió en morfolina (1 mL), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Se añadió agua al sistema de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de

cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 148 del título (81,0 mg, 72 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,67-3,70 (m, 4H), 3,80-3,83 (m, 4H), 6,37 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,97 (dd, $J = 2,6, 9,2$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 10,02 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 461.

[Ejemplo 149]

10 N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 149)

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido 6-hidroxinicotínico en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 149 del título (180 mg, 25 %) a partir del Compuesto 136 (500 mg, 1,85 mmoles).

15 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,41 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,02 (dd, $J = 2,8, 9,7$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 392.

p.f.: $>300^\circ C$.

20 [Ejemplo 150]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 150)

25 El Compuesto 149 (100 mg, 0,255 mmoles) se disolvió en DMF (1,2 mL), y a esto se añadieron hidruro de sodio al 55 % (22,0 mg, 0,511 mmoles) y yoduro de metilo (0,0159 mL, 0,255 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se volvió a suspender con éter diisopropílico para proporcionar el Compuesto 150 del título (71,0 mg, 68 %).

30 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,99 (s, 3H), 6,45 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: $220-225^\circ C$.

35 [Ejemplo 151]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 151)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización del Compuesto u obtenido en el Ejemplo de Referencia 21 en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 151 del título (70,0 mg, 45 %) a partir del Compuesto 136 (100 mg, 0,370 mmoles).

45 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,00 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,27 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,69 (dd, $J = 2,6, 9,5$ Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,23 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 11,28 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

p.f.: $109-114^\circ C$.

[Ejemplo 152]

50 N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 152)

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización del Compuesto v obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 152 del título (75,0 mg, 42 %) a partir del Compuesto 136 (100 mg, 0,370 mmoles).

55 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 5,22 (s, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,10 (dd, $J = 2,5, 9,6$ Hz, 1H), 8,54 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,91 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 13,01 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 483.

p.f.: $270-275^\circ C$.

60

[Ejemplo 153]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridazin-4-carboxamida (Compuesto 153)

De una manera similar a la del Ejemplo 137, mediante la utilización de ácido piridazin-4-carboxílico en lugar de ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, se obtuvo el Compuesto 153 del título (154 mg, 74 %) a partir del Compuesto 136 (150 mg, 0,555 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,49 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,22-8,25 (m, 1H), 9,51-9,53 (m, 1H), 9,71-9,73 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.

p.f.: 225-248°C.

[Ejemplo 154]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilbenzoil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 154)

Etapa 1:

Se disolvió fenol (2,00 g, 12,3 mmoles) en THF (40 mL), a esto se añadió hidruro de sodio al 55 % (1,02 g, 23,4 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a 0°C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución (10 mL) de cloruro de 2-metilbenzoilo (4,16 mL) en THF a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para proporcionar 2-metilbenzoato de fenilo (2,88 g, 64 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,68 (s, 3H), 7,15-7,35 (m, 5H), 7,37-7,51 (m, 3H), 8,16 (dd, J = 1,9, 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 213.

Etapa 2:

El Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (4 mL), y a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (2,10 mL, 3,32 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a -78°C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución (4 mL) de 2-metilbenzoato de fenilo (960 mg, 4,52 mmoles) en THF obtenido en la Etapa 1 a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para proporcionar el Compuesto 154 del título (250 mg, 43 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,48 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,13-7,40 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 1H), 8,86 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

[Ejemplo 155] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 2-metilfenilcetona (Compuesto 155)

De una manera similar a la del Ejemplo 136, el Compuesto 155 del título (132 mg, 30 %) se obtuvo a partir del Compuesto 154 (250 mg, 0,650 mmoles) en lugar del Compuesto 135.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,37 (s, 3H), 6,40 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

[Ejemplo 156]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 156)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 156 del título (120 mg, 55 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 155 (160 mg, 0,561 mmoles) en lugar del Compuesto a.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,31 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390.

[Ejemplo 157]

N-[4-(2-furil)-5-(3-Metilbenzoil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 157)

De una manera similar a la del Ejemplo 154, mediante la utilización de cloruro de 3-metilbenzoilo en lugar de cloruro de 2-metilbenzoilo, se obtuvo el Compuesto 157 del título (180 mg, 31 %) a partir del Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 2H), 8,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

10 [Ejemplo 158] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 3-metilfenilcetona (Compuesto 158)

De una manera similar a la del Ejemplo 136, se obtuvo el Compuesto 158 del título (133 mg, 100 %) a partir del Compuesto 157 (180 mg, 0,468 mmoles) en lugar del Compuesto 135. RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,25 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 6H), 7,98 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 285.

20 [Ejemplo 159]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 159)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 159 del título (97,0 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 158 (133 mg, 0,468 mmoles) en lugar del Compuesto a.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,35 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,61 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 390.

30 [Ejemplo 160]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 160)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 1,0 moles/L de bromuro de p-tolil magnesio en THF en lugar de bromuro de fenil magnesio, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de metanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 160 del título (113 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,37 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 390.

45 [Ejemplo 161]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxibenzoil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 161)

De una manera similar a la del Ejemplo 154, mediante la utilización de cloruro de 2-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de 2-metilbenzoilo, se obtuvo el Compuesto 161 del título (360 mg, 67 %) a partir del Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 3,74 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 0,8, 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H), 8,78 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

55 [Ejemplo 162] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 2-metoxifenilcetona (Compuesto 162)

De una manera similar a la del Ejemplo 136, se obtuvo el Compuesto 162 del título (223 mg, 73 %) a partir del Compuesto 161 (360 mg, 1,01 mmoles) en lugar del Compuesto 135. RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,64 (s, 3H), 6,42 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88-7,04 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,97 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 301.

60 [Ejemplo 163]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 163)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 163 del título (220 mg, 73 %) en forma

de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 162 (223 mg, 0,741 mmoles) en lugar del Compuesto a.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,67 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,6, 7,5, 8,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Ejemplo 164]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 164)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 1,0 moles/L de bromuro de m-metoxifenilmagnesio en THF en lugar de bromuro de fenilmagnesio, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, el se obtuvo Compuesto 164 del título (165 mg, 72 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,75 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 1,1, 2,7, 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Ejemplo 165]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 165)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de una solución de 0,5 moles/L de bromuro de p-metoxifenilmagnesio en THF en lugar de bromuro de fenilmagnesio, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 165 del título (121 mg, 53 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,09 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

[Ejemplo 166]

N-[5-(2-Fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 166)

De una manera similar a la del Ejemplo 154, mediante la utilización de cloruro de 2-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de 2-metilbenzoilo, se obtuvo el Compuesto 166 del título (360 mg, 62 %) a partir del Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,43 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 1,1, 8,7, 9,5 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 1,1, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,53 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

[Ejemplo 167] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 2-fluorofenilcetona (Compuesto 167)

De una manera similar a la del Ejemplo 136, se obtuvo el Compuesto 167 del título (190 mg, 92 %) a partir del Compuesto 166 (280 mg, 0,722 mmoles) en lugar del Compuesto 135.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,40 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 3,0, 3,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 2H), 8,17 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 289.

[Ejemplo 168]

N-[5-(2-Fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 168)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 168 del título (207 mg, 80 %) en

forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 167 (190 mg, 0,659 mmoles) en lugar del Compuesto a. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,46 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394

5

[Ejemplo 169]

N-[5-(3-Fluorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 169)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 0,5 moles/L de bromuro de m-fluorofenilmagnesio en THF en lugar de bromuro de fenilmagnesio, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 169 del título (70,0 mg, 32 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 5H), 8,03 (dd, J = 1,5, 4,2 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,5, 4,2 Hz, 2H), 13,64 (br s, 1H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

[Ejemplo 170]

20 N-[5-(4-Fluorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 170)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 1,0 moles/L de bromuro de p-fluorofenilmagnesio en THF en lugar de bromuro de fenilmagnesio, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 170 del título (132 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 1,9, 8,9, 8,9 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,81 (ddd, J = 1,9, 5,4, 8,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 13,60 (br s, 1H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

30

[Ejemplo 171]

N-[5-(2-Clorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 171)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 154, mediante la utilización de cloruro de 2-clorobenzoi en lugar de cloruro de 2-metilbenzoi, se obtuvo el Compuesto 171 del título (290 mg, 48 %) a partir del Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

40 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 6,48 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[^{35}CIM+H]^+$ 405, $[^{37}CIM+H]^+$ 407.

[Ejemplo 172] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 2-clorofenilcetona (Compuesto 172)

45

De una manera similar a la del Ejemplo 136, se obtuvo el Compuesto 172 del título (161 mg, 73 %) a partir del Compuesto 171 (290 mg, 0,716 mmoles) en lugar del Compuesto 135. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,42 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H), 8,19 (br s, 2H).

50

APCIMS m/z: $[^{35}CIM+H]^+$ 305, $[^{37}CIM+H]^+$ 307.

[Ejemplo 173]

N-[5-(2-Clorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 173)

55 De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 173 del título (110 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 172 (161 mg, 0,529 mmoles) en lugar del Compuesto a.

60 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (ddd, J = 3,2, 6,5, 7,8 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}CIM+H]^+$ 410, $[^{37}CIM+H]^+$ 412.

[Ejemplo 174]

N-[5-(3-Clorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 174)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 0,5 moles/L de bromuro de m-clorofenilmagnesio en THF en lugar de bromuro de fenilmagnesio, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 174 del título (124 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,63 (br s, 1H)
ESIMS m/z: [$^{35}CIM+H$] $^+$ 410, [$^{37}CIM+H$] $^+$ 412.

[Ejemplo 175]

N-[5-(4-Clorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 175)

De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 1,0 moles/L de bromuro de p-clorofenilmagnesio en THF en lugar de bromuro de fenilmagnesio, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 175 del título (141 mg, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,63 (br s, 1H).
ESIMS m/z: [$^{35}CIM-H$] $^-$ 408, [$^{37}CIM-H$] $^-$ 410.

[Ejemplo 176]

N-[5-(2-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 176)

Etapla 1:

El ácido 2-cianobenzoico (1,00 g, 6,80 mmoles), fenol (576 mg, 6,12 mmoles) y PyBOP (3,90 g, 7,48 mmoles) se disolvieron en DMF (12 mL), y a esto se añadió trietilamina (2,10 mL, 15,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para proporcionar 2-cianobenzoato de fenilo (1,24 g, 82 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 7,31-7,39 (m, 3H), 7,41-7,55 (m, 2H), 7,90-7,97 (m, 2H), 8,08-8,14 (m, 1H), 8,33-8,38 (m, 1H).

ESIMS m/z: [M+H] $^+$ 224.

Etapla 2:

El Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (4 mL), a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (2,10 mL, 3,32 mmoles) en una corriente de argón a $-78^\circ C$, seguido de agitación a $-78^\circ C$ durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución (4 ml) de 2-cianobenzoato de fenilo (1,00 g, 4,52 mmoles) en THF obtenido en la Etapa 1 a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para proporcionar el Compuesto 176 del título (355 mg, 60 %).

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 6,39 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 3H), 7,67-7,75 (m, 1H), 8,54 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 396.

[Ejemplo 177] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il-2-cianofenilcetona (Compuesto 177)

De una manera similar a la del Ejemplo 136, se obtuvo el Compuesto 177 del título (157 mg, 59 %) a partir del Compuesto 176 (355 mg, 0,900 mmoles) en lugar del Compuesto 135. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,38 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,29 (br s, 2H).

APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 296.

[Ejemplo 178]

N-[5-(2-Cianobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 178)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con metanol, se obtuvo el Compuesto 178 del título (90,6 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 177 (157 mg, 0,532 mmoles) en lugar del Compuesto a. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 3H), 7,95 -8,00 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,70 (br s, 1H).
10 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Ejemplo 179]

- 15 N-[5-(3-Cianobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 179)

- De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido 3-cianobenzoico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 179 del título (290 mg, 48 %) a partir del Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.
20 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 6,40 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,75 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,94 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,51 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

- 25 [Ejemplo 180] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 3-cianofenilcetona (Compuesto 180)

- 30 De una manera similar a la del Ejemplo 136, se obtuvo el Compuesto 180 del título (155 mg, 72 %) a partir del Compuesto 179 (290 mg, 0,733 mmoles) en lugar del Compuesto 135. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,41 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,79 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,3, 1,3 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,8 Hz, 1H), 8,17 (br s, 2H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 296.

- 35 [Ejemplo 181]

N-[5-(3-Cianobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 181)

- 40 De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 181 del título (110 mg, 50 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 180 (161 mg, 0,529 mmoles) en lugar del Compuesto a.
RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,96-8,08 (m, 5H), 8,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,66 (br s, 1H).
45 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

[Ejemplo 182]

N-[5-(4-Cianobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 182)

- 50 De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido 4-cianobenzoico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, el Compuesto 182 del título (321 mg, 54 %) se obtuvo a partir del Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.
RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,39 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,5, Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 2H), 7,79 (dd, J = 1,9, 8,6 Hz, 2H), 8,79 (br s, 1H).
55 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

[Ejemplo 183] (Referencia),

- 60 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 4-cianofenilcetona (Compuesto 183)

De una manera similar a la del Ejemplo 136, se obtuvo el Compuesto 183 del título (161 mg, 73 %) a partir del Compuesto 182 (290 mg, 0,716 mmoles) en lugar del Compuesto 135. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,41 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 2H), 7,78 (dd, J =

1,9, 8,1 Hz, 2H), 8,18 (br s, 2H).
APCIMS m/z: [M+H]⁺ 296.

[Ejemplo 184]

5

N-[5-(4-Cianobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 184)

De una manera similar a la del Ejemplo 3, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido metoxiacético, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 184 del título (130 mg, 77 %) a partir del Compuesto 183 (129 mg, 0,438 mmoles) en lugar del Compuesto a.

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 7,91 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,9, 4,6 Hz, 2H), 13,67 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 401.

15

[Ejemplo 185]

20

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 185)

Etapa 1:

El ácido picolínico (1,00 g, 8,12 mmoles) se disolvió en DMF (40 mL), y a esto se añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (1,58 g, 16,2 mmoles), hidrocloreto de EDC (3,12 g, 16,2 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (2,48 g, 16,2 mmoles) y trietilamina (2,25 ml, 16,2 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4) para proporcionar N-metoxi-N-metilpiridin-2-carboxamida (988 mg, 73 %).

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 3,39 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 1H), 8,59-8,61 (m, 1H).

30

Etapa 2:

35

El Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (7,5 mL), y a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (2,02 mL, 3,19 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 minutos. Se añadió N-metoxi-N-metil-2-piridincarboxamida (723 mg, 4,35 mmoles) obtenido en la Etapa 1 a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 185 del título (286 mg, 53 %).

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,70-8,71 (m, 1H).

45

[Ejemplo 186] (Referencia)

50

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-piridil cetona (Compuesto 186)

El Compuesto 185 (286 mg, 0,770 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4) para proporcionar el Compuesto 186 del título (208 mg, 99 %).

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 6,03 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,60-8,61 (m, 1H).

60

[Ejemplo 187]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 187)

El Compuesto 186 (209 mg, 0,770 mmoles) se disolvió en DMF (4 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (190 mg, 1,54 mmoles), hidrocloreto de EDC (296 mg, 1,54 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (236 mg, 1,54 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración, seguido de resuspensión con etanol para proporcionar el Compuesto 187

del título (211 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo.
 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,09-8,11 (m, 2H), 8,71-8,74 (m, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,5 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377.
 p.f.: 218-227°C.

[Ejemplo 188]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 188)

El Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles) se disolvió en piridina (3,7 mL), y a esto se añadieron cloruro de acetilo (0,130 mL, 1,89 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (6,75 mg, 0,0553 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el Compuesto 188 del título (233 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,20 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,2, 11,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 11,3, 11,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,72 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 314.
 p.f.: 216-217°C.

[Ejemplo 189]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]butanamida (Compuesto 189)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de butirilo (0,200 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 189 del título (297 mg, 78 %) a partir del Compuesto 186 (288 mg, 1,11 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68-1,84 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,60 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 342.
 p.f.: 148-149°C.

[Ejemplo 190]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanamida (Compuesto 190)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de pivaloilo (0,230 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 190 del título (380 mg, 96 %) a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (s, 9H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,10 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 356.
 p.f.: 186-187°C.

[Ejemplo 191]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 191)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,170 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 191 del título (405 mg, 100 %) a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,82-0,92 (m, 2H), 1,12-1,21 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,7 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 10,91 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.
 p.f.: 191-192°C.

[Ejemplo 192]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metilciclopropanocarboxamida (Compuesto 192)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (221 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 192 del título (305 mg, 78 %) a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,77-0,84 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,64-8,69 (m, 1H),
 10 12,14 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 354.
 p.f.: 195-196°C.

[Ejemplo 193]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclobutanocarboxamida (Compuesto 193)

- 20 De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de ciclobutanocarboxilo (0,210 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 193 del título (348 mg, 89 %) a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,77-2,38 (m, 6H), 3,33-3,48 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 12,56 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 354.
 p.f.: 165-170°C.

[Ejemplo 194]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetrahidropiran-4-carboxamida (Compuesto 194)

- 30 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 4-tetrahidropirancarboxílico (288 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 194 del título (169 mg, 39 %) a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,62-1,98 (m, 4H), 2,44-2,64 (m, 1H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,95-4,07 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,6, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6, 3,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 9,67 (br s, 1H).
 35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.
 p.f.: 234-235°C.

[Ejemplo 195]

1-(terc-Butoxicarbonil)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 195)

- 45 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-carboxílico (5,07 g, 22,2 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 195 del título (5,58 g, 100 %) a partir del Compuesto 186 (3,00 g, 11,1 mmoles) en forma de una sustancia de color amarillo pálido. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,30-1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,81-1,93 (m, 2H), 2,67-2,89 (m, 3H), 3,92-4,11 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 12,76 (br s, 1H).

[Ejemplo 196]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 196)

- 55 De una manera similar a la del Ejemplo 15, se obtuvo el Compuesto 196 del título (4,25 g, 100 %) en forma de un sólido de color pardo rojizo a partir del Compuesto 195 (5,82 g, 11,1 mmoles) en lugar del Compuesto 14.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,74-1,92 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,79-3,02 (m, 3H), 3,29-3,40 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

[Ejemplo 197]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 197)

De una manera similar a la del Ejemplo 86, mediante la utilización de 3-piridincarbaldehído (0,370 mL, 3,90 mmoles) en lugar del Compuesto 85, se obtuvo el Compuesto 197 del título (89,9 mg, 24 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 196 (300 mg, 0,780 mmoles) en lugar de morfolina.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,57-1,75 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,38-2,68 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 4,6, 4,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H), 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 12,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 208-209°C.

[Ejemplo 198]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 198)

De una manera similar a la del Ejemplo 86, mediante la utilización de 4-piridincarbaldehído (0,37 mL, 3,90 mmoles) en lugar del Compuesto 85, se obtuvo el Compuesto 198 del título (114 mg, 31 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 196 (300 mg, 0,785 mmoles) en lugar de morfolina.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,61-1,79 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,41-2,63 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 3,9, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 12,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 240-241°C.

[Ejemplo 199]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 199)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de benzoilo (0,210 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 199 del título (388 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (288 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,87-8,00 (m, 4H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,79 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 376.

p.f.: 165-171°C.

[Ejemplo 200]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Compuesto 200)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 2-metoxibenzoilo (0,0930 mL, 0,629 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 200 del título (183 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (100 mg, 0,370 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 4,13 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 6,8, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,4, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 1,9, 6,8, 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 0,8, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 11,44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 205-208°C.

[Ejemplo 201]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Compuesto 201)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 3-metoxibenzoilo (0,260 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 201 del título (311 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,88 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 1,4, 2,4, 5,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,85 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 165-166°C.

[Ejemplo 202]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metoxibenzamida (Compuesto 202)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 4-metoxibenzoilo (320 mg, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 202 del título (254 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,90 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 4,9, 7,8 - Hz, 1H), -7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86-7,97 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 406.

p.f.: 187-188°C.

[Ejemplo 203]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida (Compuesto 203)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 3,4-dimetoxibenzoico (368 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 203 del título (181 mg, 37 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 13,04 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 436.

p.f.: 169-170°C.

[Ejemplo 204]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4,5-trimetoxibenzamida (Compuesto 204)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 3,4,5-benzoilo (434 mg, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 204 del título (526 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,77 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,16 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 466.

p.f.: 172-180°C (descomp.).

[Ejemplo 205]

3-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 205)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 3-cianobenzoilo (364 mg, 2,21 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 205 del título (241 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (350 mg, 1,30 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,78 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 234-237°C.

[Ejemplo 206]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 206)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 4-cianobenzoilo (311 mg, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 206 del título (231 mg, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 10,50 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 232-235°C.

[Ejemplo 207]

3-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 207)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 3-acetilbenzoico (363 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 207 del título (479 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,70 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,3, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,78 (m, 3H), 8,03-8,13 (m, 2H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,68-8,74 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 13,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 418.

p.f.: 168-169°C.

[Ejemplo 208]

4-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 208)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 4-acetilbenzoico (182 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 208 del título (422 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,66 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,69-8,75 (m, 1H), 13,40 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 418.

p.f.: 204-206°C.

[Ejemplo 209]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-metilenedioxibenzamida (Compuesto 209)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 3,4-metilenedioxibenzoico (367 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 209 del título (369 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,17 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 12,99 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

p.f.: 235-236°C.

[Ejemplo 210]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-6-carboxamida (Compuesto 210)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 1,4-benzodioxano-6-carboxílico (398 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 210 del título (412 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,28-4,38 (m, 4H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 13,00 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 189-191°C.

[Ejemplo 211]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-2-carboxamida (Compuesto 211)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 1,4-benzodioxano-2-carboxílico (398 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 211 del título (394 mg, 82 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,44 (dd, J = 3,0, 12,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 3,8, 12,2 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 3,0, 3,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 13,10 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 103-104°C.

[Ejemplo 212]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 212)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-metilisonicotínico (384 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 212 del título (186 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 187-188°C.

[Ejemplo 213]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxibenciloxi)piridin-4-carboxamida (Compuesto 213)

El Compuesto 186 (600 mg, 2,22 mmoles) se disolvió en DMF (11 mL), y a esto se añadieron el Compuesto 1 (1,43 g, 5,53 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12, N,N-diisopropiletilamina (2,34 mL, 13,3 mmoles) y PyBOP (4,03 g, 7,74 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 10 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 213 del título (912 mg, 81 %) en forma de una sustancia de color amarillo pálido.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,78 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 1,0, 1,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,6, 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 1,2, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,91 (ddd, J = 1,8, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 8,04 (br s, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 1,0, 5,4 Hz, 1H), 8,77 (ddd, J = 1,0, 1,8, 4,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 214]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 214)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-cloroisonicotínico (348 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 214 del título (270 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 5,4 Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 13,57 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 411, $[^{37}ClM+H]^+$ 413.

p.f.: 219-225°C.

[Ejemplo 215]

3-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 215)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 3-cloroisonicotínico (348 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 215 del título (452 mg, 99 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,06-8,17 (m, 2H), 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,57 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}ClM+H]^+$ 411, $[^{37}ClM+H]^+$ 413.

p.f.: 206-207°C.

[Ejemplo 216]

2,6-Dicloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 216)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (424 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 216 del título (402 mg, 81 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,74 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,69-8,75 (m, 1H), 13,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}Cl^{35}ClM+H]^+$ 445, $[^{35}Cl^{37}ClM+H]^+$ 447.

p.f.: 254-258°C.

[Ejemplo 217]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridin-4-carboxamida

5 (Compuesto 217)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]piridin-4-carboxílico (465 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 217 del título (273 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,17 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,6, 4,9, 7,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,6, 7,3, 7,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H).

15 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 464.

p.f.: 114-117°C.

[Ejemplo 218]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-piperidinpiridin-4-carboxamida (Compuesto 218)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-piperidinpiridin-4-carboxílico (456 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 218 del título (300 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50-1,82 (m, 6H), 3,53-3,80 (m, 4H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,4, 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,9, 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,5, 3,8 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 0,8, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,9, 4,9 Hz, 1H), 9,97 (br s, 1H).

30 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 460.

p.f.: 136-141°C.

[Ejemplo 219]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinopiridin-4-carboxamida (Compuesto 219)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-morfolinopiridin-4-carboxílico (461 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 219 del título (233 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

40 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,59-3,67 (m, 4H), 3,79-3,87 (m, 4H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,9, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,76 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H).

45 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 216-217°C.

[Ejemplo 220]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 220)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de hidrocloreto de cloruro de nicotinoilo (394 mg, 2,22 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 220 del título (252 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

55 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 5,1, 8,1 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,50 (ddd, J = 1,4, 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,71-8,75 (m, 1H), 8,83 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 9,28 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,43 (br s, 1H).

60 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

[Ejemplo 221]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-3-carboxamida (Compuesto 221)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-metilnicotínico (303 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 221 del título (316 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,63 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H),

8,61 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,71-8,75 (m 1H), 12,67 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391.
 p.f.: 186-187°C.

5 [Ejemplo 222]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-5-carboxamida (Compuesto 222)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 6-metilnicotínico (303 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 222 del título (326 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,58 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 2,4, 7,8 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 9,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,31 (br s, 1H).

15 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391.
 p.f.: 210-215°C.

[Ejemplo 223]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpiridin-3-carboxamida (Compuesto 223)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 5-metilnicotínico (303 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 223 del título (391 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,33 (dd, J = 1,4, 1,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,70-8,73 (m, 1H), 9,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391.
 p.f.: 245-248°C.

30 [Ejemplo 224]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,6-dimetoxipiridin-3-carboxamida (Compuesto 224)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2,6-dimetoxinicotínico (405 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 224 del título (484 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 3,97 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,12 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,69-8,73 (m, 1H), 11,97 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 437.
 p.f.: 201-202°C.

[Ejemplo 225]

45 2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 225)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 6-cloronicotínico (348 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 225 del título (298 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,52 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,70-8,74 (m, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,47 (br s, 1H). p.f.: 136-138°C.

55 [Ejemplo 226]

5-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 226)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 5-bromonicotínico (446 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 226 del título (303 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN ¹H (DMSO-d₆, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,06-8,15 (m, 2H), 8,71-8,77 (m, 1H), 8,75 (dd, J = 1,9, 2,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H),

9,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,46 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [⁷⁹BrM+H]⁺ 455, [⁸¹BrM+H]⁺ 457.
 p.f.: 259-262°C.

5 [Ejemplo 227]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridazin-4-carboxamida (Compuesto 227)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido piridazin-4-carboxílico (274 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 227 del título (275 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 6,66 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,16 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 8,71-8,77 (m, 1H), 9,56 (dd, J = 1,1, 5,4 Hz, 1H), 9,78 (dd, J = 1,1, 2,4 Hz, 1H), 13,73 (br s, 1H).

15 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 378.
 p.f.: 270-274°C.

[Ejemplo 228]

20 N-[4-(2-Furil)-5-piridin-2-ilcarbonil]tiazol-2-il]-2-metilpirimidin-5-carboxamida (Compuesto 228)

25 El Compuesto 186 (50,0 mg, 0,18 mmoles) se disolvió en DMF (0,9 mL), y a esto se añadieron diisopropiletilamina (0,0500 mL, 0,270 mmoles) y una solución de 0,5 moles/L de sal de trietilamina de ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico (0,560 mL, 0,280 mmoles) en DMF obtenida de acuerdo con el método descrito en *Synthesis*, pág. 720, 2002, y PyBOP (144 mg, 0,280 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a 50°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se añadieron diisopropiletilamina, sal de trietilamina de ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico y PyBOP, respectivamente la misma cantidad que se había añadido previamente, a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 70°C durante 1,5 horas. De nuevo, se añadió la misma cantidad de diisopropiletilamina, sal de trietilamina de ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico y PyBOP que se había añadido a esto previamente, seguido de agitación a 80°C durante 1,5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara, a esto se añadió agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 30:1) para proporcionar el Compuesto 228 del título (66,9 mg, 95 %) en forma de cristales de color amarillo pálido. A continuación, se repitió el mismo procedimiento que antes para proporcionar Compuesto 228. El Compuesto 228 obtenido (14,3 g) se disolvió en una mezcla disolvente (4:1, 1,80 L) de etanol y agua con calentamiento y reflujo. Se dejó que la solución resultante se enfriara a temperatura ambiente, y los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar el Compuesto 228 del título (11,3 g, rendimiento de recristalización 79 %).

30 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 2,73 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 13,51 (br s, 1H).
 35 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 392.
 p.f.: 255-265°C (descomp.).

[Ejemplo 229]

45 2-Ciclopropil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 229)

De una manera similar a la del Ejemplo 228, mediante la utilización de una solución de 0,5 moles/L de sal de trietilamina de ácido 2-ciclopropilpirimidin-5-carboxílico (4,86 mL, 2,43 mmoles) en DMF obtenida de acuerdo con el método descrito en *Synthesis*, pág. 720, 2002, en lugar de sal de trietilamina de ácido 2-metilpirimidin-5-carboxílico, se obtuvo el Compuesto 229 del título (217 mg, 96 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (200 mg, 0,57 mmoles).

50 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,09-1,24 (m, 4H), 2,27-2,39 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,26 (s, 2H).
 55 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 418.
 p.f.: 150-154°C.

[Ejemplo 230]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 230)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 5-metilpirazin-2-carboxílico (186 mg, 1,34 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 230 del título (284 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (250 mg, 0,67 mmoles).

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 2,65 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H),

7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 12,94 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 392.
 p.f.: 208-209°C.

5 [Ejemplo 231]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 231)

10 El Compuesto 213 (912 mg, 1,78 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (3,6 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se volvió a suspender con acetato de etilo para proporcionar el Compuesto 231 del título (469 mg, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 1,9, 6,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 8,68-8,77 (m, 1H), 13,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 393.

p.f.: 170-180°C (descomp.)

20 [Ejemplo 232]

1-Bencil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 232)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización del Compuesto w (341 mg, 1,48 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23 en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 232 del título (269 mg, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (202 mg, 0,740 mmoles).

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 5,12 (s, 2H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 7,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 483.

30 p.f.: 269-270°C.

[Ejemplo 233]

35 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 233)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización del Compuesto x (190 mg, 1,24 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 233 del título (233 mg, 92 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (168 mg, 0,620 mmoles).

40 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 3,54 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 2,2, 7,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,70-8,74 (m, 1H), 13,36 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407.

p.f.: 280-285°C.

45 [Ejemplo 234]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 234)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 2-furoilo (0,190 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 234 del título (196 mg, 48 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

55 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,4, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 8,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,4, 8,1 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 0,8, 1,9, 4,9 Hz, 1H), 10,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 366.

p.f.: 184-185°C.

[Ejemplo 235]

60

5-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 235)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 5-bromofuran-2-carboxílico (422 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 235 del título (366 mg, 75 %) en forma de un

sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,03-8,13 (m, 2H), 8,67-8,72 (m, 1H), 13,23 (br s, 1H).

5 APCIMS m/z: $[^{79}BrM+H]^+$ 444, $[^{81}BrM+H]^+$ 446.

p.f.: 211-212°C.

[Ejemplo 236]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-nitrofurán-2-carboxamida (Compuesto 236)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 5-nitrofurán-2-carboxílico (347 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 236 del título (334 mg, 73 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 13,72 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 411.

p.f.: 278-283°C (descomp.)

20

[Ejemplo 237]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metilfurán-2-carboxamida (Compuesto 237)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 3-metilfurán-2-carboxílico (279 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 237 del título (377 mg, 90 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,40 (s, 3H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,87 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 174-176°C.

35 [Ejemplo 238]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 238)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 3-furoilo (248 mg, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 238 del título (241 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

45 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 2,3, 4,6, 4,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,69 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 13,00 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 187-189°C.

[Ejemplo 239]

50 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilfurán-3-carboxamida (Compuesto 239)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-metilfurán-3-carboxílico (279 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 239 del título (329 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,63 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,0, 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 12,74 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 183-186°C.

60 [Ejemplo 240]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,5-dimetilfurán-3-carboxamida (Compuesto 240)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2,5-dimetilfurán-3-carboxílico (310 mg,

2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 240 del título (290 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,27 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,65 (br s, 1H).

5 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

p.f.: 195-198°C.

[Ejemplo 241]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofeno-2-carboxamida (Compuesto 241)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 2-tiofenocarbonilo (0,200 mL, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 241 del título (357 mg, 84 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

15 RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 4,1, 5,1 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,1, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,1, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,6 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 382.

p.f.: 197-199°C.

20

[Ejemplo 242]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]isoxazol-5-carboxamida (Compuesto 242)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 5-isoxazolcarbonilo (240 mg, 1,89 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 242 del título (333 mg, 82 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 2,4, 4,9, 6,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 367.

p.f.: 223-230°C.

35 [Ejemplo 243]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilisoxazol-3-carboxamida (Compuesto 243)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (281 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 243 del título (277 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,68-8,74 (m, 1H), 13,47 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 381.

p.f.: 209-213°C.

45

[Ejemplo 244]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,2,3-benzotriazol-5-carboxamida (Compuesto 244)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 1,2,3-benzotriazol-5-carboxílico (399 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 244 del título (400 mg, 83 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,47 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 8,72-8,77 (m, 1H), 9,56 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 213-218°C.

60 [Ejemplo 245]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metil-1H-benzotriazol-6-carboxamida (Compuesto 245)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 1-metil-1H-benzotriazol-6-carboxílico (392 mg, 2,22 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 245 del título (574 mg, 100 %) en

forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,37 (s, 3H), 6,64 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,29 (dd, $J = 1,4, 8,6$ Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 8,97 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 13,38 (br s, 1H).

5 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 431.

p.f.: 230-231°C.

[Ejemplo 246]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-5-carboxamida (Compuesto 246)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-5-carboxílico (304 mg, 1,48 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, Vol. 38, pág. 2311, 1997, en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 246 del título (303 mg, 89 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (200 mg, 0,740 mmoles).

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 4,89 (dq, $J = 5,3, 6,6$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,11 (dd, $J = 1,6, 7,8$ Hz, 1H), 8,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 13,19 (br s, 1H).

20 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 460.

p.f.: 246-249°C.

[Ejemplo 247]

25 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-benzofuran-5-carboxamida

(Compuesto 247)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-benzofuran-5-carboxílico (260 mg, 1,16 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, Vol. 38, pág. 2311, 1997, en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 247 del título (274 mg, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (157 mg, 0,580 mmoles).

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55 (s, 6H), 5,52 (br s, 1H), 6,64 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,09 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,19 (br s, 1H).

35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 230-231°C.

[Ejemplo 248]

40 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (Compuesto 248)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido furo[2,3-b]piridin-5-carboxílico (178 mg, 1,08 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Letters, Vol. 35, pág. 9355, 1994, en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 248 del título (209 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (200 mg, 0,540 mmoles).

45 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,70-8,76 (m, 1H), 8,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 9,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

50 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 417.

p.f.: 234-235°C.

[Ejemplo 249]

55 Metilo N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de (Compuesto 249)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloroformiato de metilo (0,450 mL, 5,67 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 249 del título (157 mg, 43 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

60 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,85 (s, 3H), 6,56 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,82-7,93 (m, 2H), 8,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 8,98 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 330.

[Ejemplo 250]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de etilo (Compuesto 250)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloroformiato de etilo (0,360 mL, 3,78 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 250 del título (248 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,28 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 0,8, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 0,8, 7,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J = 0,8, 1,9, 4,6 Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 344.

p.f.: 158-159°C.

[Ejemplo 251] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de ciclobutilo (Compuesto 251)

El Compuesto y (249 mg, 0,839 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 se suspendió en THF (4 mL), y a esto se añadió ciclobutanol (0,328 mL, 4,20 mmoles), seguido de agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el Compuesto 251 del título (137 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54-1,90 (m, 2H), 2,04-2,22 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 5,01-5,15 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,0, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,9, 1,0, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,9, 1,6, 4,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 370.

p.f.: 152-153°C.

[Ejemplo 252] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de ciclopentilo (Compuesto 252)

De una manera similar a la del Ejemplo 251, mediante la utilización de ciclopentanol (0,305 mL, 3,37 mmoles) en lugar de ciclobutanol, se obtuvo el Compuesto 252 del título (87,3 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (200 mg, 0,670 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55-2,01 (m, 8H), 5,25-5,35 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,2, 4,6, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,7, 7,4, 7,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 1,0, 1,7, 4,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 162-163°C.

[Ejemplo 253] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 4-tetrahidropiranilo (Compuesto 253)

De una manera similar a la del Ejemplo 251, mediante la utilización de tetrahidropiran-4-ol (0,321 mL, 3,37 mmoles) en lugar de ciclobutanol, se obtuvo el Compuesto 253 del título (52,0 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (200 mg, 0,670 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,71-1,86 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,3, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,7, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 0,8, 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,8, 1,7, 4,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 400.

p.f.: 144-145°C.

[Ejemplo 254] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo (Compuesto 254)

De una manera similar a la del Ejemplo 251, mediante la utilización de 1-metilpiperidin-4-ol (581 mg, 5,05 mmoles) en lugar de ciclobutanol, se obtuvo el Compuesto 254 del título (167 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (300 mg, 1,01 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,59-1,74 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,59-2,70 (m, 2H), 4,70-4,81 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,64-8,69 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 222-225°C.

[Ejemplo 255]

5 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo (Compuesto 255)

De una manera similar a la del Ejemplo 251, mediante la utilización de 1,3-difluoropropan-2-ol (0,322 mL, 4,21 mmoles) en lugar de ciclobutanol, se obtuvo el Compuesto 255 del título (93,2 mg, 28 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (250 mg, 0,841 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 4,56-4,61 (m, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,21-5,43 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,51 (ddd, J = 1,3, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,5, 7,6, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 0,8, 1,3, 8,1 Hz, 1H), 8,73 (ddd, J = 0,8, 1,5, 4,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 394.

p.f.: 158-159°C.

15

[Ejemplo 256]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]morfolina-4-carboxamida (Compuesto 256)

20 El Compuesto 186 (100 mg, 0,369 mmoles) se suspendió en diclorometano (3,7 mL), y a esto se añadió carbonildiimidazol (89,7 mg, 0,554 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en THF (3,7 mL). Se añadió morfolina (0,0484 mL, 0,554 mmoles) a la solución resultante, seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 20:1) para proporcionar el Compuesto 256 del título (93,9 mg, 66 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,51-3,59 (m, 4H), 3,68-3,75 (m, 4H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,2, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,7, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,18 (ddd, J = 0,8, 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,74 (ddd, J = 0,8, 1,7, 4,8 Hz, 1H).

30 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

p.f.: 144-145°C.

35 [Ejemplo 257]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida (Compuesto 257)

40 El Compuesto y (130 mg, 0,437 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25 se suspendió en THF (4,4 mL), y a esto se añadió piperidina (64,9 μ L, 0,656 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 257 del título (66,5 mg, 40 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

45 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,57-1,71 (m, 6H), 3,48-3,56 (m, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 1,0, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 1,7, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 1,0, 1,1, 7,9 Hz, 1H), 8,73 (ddd, J = 1,1, 1,7, 4,6 Hz, 1H).

50 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 383.

p.f.: 182-185°C.

[Ejemplo 258] (Referencia)

55 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N'-isopropilurea (Compuesto 258)

De una manera similar a la del Ejemplo 257, mediante la utilización de isopropilamina (0,0900 mL, 1,01 mmoles) en lugar de piperidina, se obtuvo el Compuesto 258 del título (134 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (200 mg, 0,670 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.

60 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 3,75-3,87 (m, 1H), 6,50 (br d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H), 8,62-8,66 (m, 1H), 10,90 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 357.

p.f.: 182-186°C.

[Ejemplo 259] (Referencia)

N-terc-Butil-N'-[4-(2-furil)-5-piridin-2-ilcarbonil]tiazol-2-il]urea (Compuesto 259)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 257, mediante la utilización de terc-butilamina (0,130 mL, 1,26 mmoles) en lugar de piperidina, se obtuvo el Compuesto 259 del título (187 mg, 46 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (250 mg, 0,840 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,33 (s, 9H), 6,49 (br s, 1H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,65-8,69 (m, 1H), 10,71 (br s, 1H).
 10 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 371.
 p.f.: 123-124°C.

[Ejemplo 260] (Referencia)

- 15 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N'-(2-metoxietil)urea (Compuesto 260)

- De una manera similar a la del Ejemplo 257, mediante la utilización de 2-metoxietilamina (0,0790 mL, 1,01 mmoles) en lugar de piperidina, se obtuvo el Compuesto 260 del título (142 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (200 mg, 0,670 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.
 20 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,27-3,38 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,42 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 1H), 11,09 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.
 p.f.: 150-151°C.

- 25 [Ejemplo 261] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N'-(3-metoxipropil)urea (Compuesto 261)

- 30 De una manera similar a la del Ejemplo 257, mediante la utilización de 3-metoxipropilamina (0,102 mL, 1,01 mmoles) en lugar de piperidina, se obtuvo el Compuesto 261 del título (145 mg, 56 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto y (200 mg, 0,670 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 25.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,65-1,76 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,37 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m 2H), 8,62-8,66 (m, 1H), 11,18 (br s, 1H).
 35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.
 p.f.: 169-170°C.

[Ejemplo 262]

- 40 2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 262)

- El Compuesto 186 (0,900 g, 2,42 mmoles) se disolvió en THF (10 mL), y N,N-dimetilaminopiridina (29,6 mg, 0,242 mmoles), trietilamina (0,740 mL, 5,32 mmoles) y a esto se añadió clorocloruro de acetilo (0,390 mL, 4,84 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Adicionalmente, se añadieron trietilamina (0,740 mL, 5,32 mmoles) y clorocloruro de acetilo (0,390 mL, 4,84 mmoles) a la mezcla de reacción enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar el Compuesto 262 del título (0,810 g, 96 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.
 45 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 4,30 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,1, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 8,1 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,0, 1,1, 8,1 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 1,0, 1,9, 4,6 Hz, 1H), 10,10 (br s, 1H).
 50 APCIMS m/z: $[^{35}C_{10}M+H]^+$ 348, $[^{37}C_{10}M+H]^+$ 350.
 p.f.: 184-185°C.

[Ejemplo 263]

- 60 2-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 263)

De una manera similar a la del Ejemplo 262, mediante la utilización de bromuro de bromoacetilo en lugar de clorocloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 263 del título (230 mg, 72 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 186 (300 mg, 1,11 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 4,05 (s, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 1,4, 4,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 1,9, 7,6, 7,8$ Hz, 1H), 8,17 (ddd, $J = 0,8, 1,4, 7,8$ Hz, 1H), 8,71 (ddd, $J = 0,8, 1,6, 4,6$ Hz, 1H).

5 [Ejemplo 264]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]morfolinoacetamida (Compuesto 264)

10 El Compuesto 263 (196 mg, 0,49 mmoles) se disolvió en THF (3,3 mL), a esto se añadió morfolina (0,128 mL, 1,47 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se recristalizó en una mezcla disolvente (5:1) de hexano y acetona para proporcionar el Compuesto 264 del título (139 mg, 71 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 2,48-2,62 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,58-3,64 (m, 4H), 6,62 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

15 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 399.
p.f.: 170-171°C.

[Ejemplo 265]

20 2-(cis-2,6-Dimetilmorfolino)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 265)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de cis-2,6-dimetilmorfolina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 265 del título (361 mg, 98 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

25 RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,05 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,55-3,68 (m, 2H), 6,61 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,64-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.
p.f.: 188-191°C.

30

[Ejemplo 266]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperidin)acetamida (Compuesto 266)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 4-metilpiperidina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 266 del título (297 mg, 84 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

40 RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,90 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,10-1,41 (m, 3H), 1,52-1,63 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 6,62 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.
p.f.: 104-106°C.

45 [Ejemplo 267]

Hidrocloreto de N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxipiperidin)acetamida (Compuesto 267)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 4-metoxipiperidina (0,280 mL, 2,28 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título (299 mg, 92 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 263 (300 mg, 0,760 mmoles). La forma libre resultante (227 mg, 0,531 mmoles) se disolvió en etanol (2,3 mL), a esto se añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno (0,15 mL, 0,584 mmoles) en acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 267 del título (187 mg, 76 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

55 RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,62-2,24 (m, 4H), 3,13-3,68 (m, 8H), 4,33 (s, 2H), 6,65 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.
p.f.: 220-232°C (descomp.)

60 [Ejemplo 268]

Hidrocloreto de 2-[3-(N,N-dietilcarbamoil)piperidin]-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 268)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 3-(N,N-dietilcarbamoil)piperidina en lugar de morfolina, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título (426 mg, 100 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263. La forma libre resultante (341 mg, 0,688 mmoles) se disolvió en etanol (3,4 mL), a esto se añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno (0,19 mL, 0,757 mmoles) en acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 268 del título (267 mg, 73 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43-2,15 (m, 4H), 3,08-3,83 (m, 9H), 4,36 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,70-8,76 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 496.

p.f.: 180-185°C.

[Ejemplo 269]

2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 269)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 269 del título (284 mg, 73 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,62-1,70 (m, 4H), 2,58-2,66 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,03-8,10 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.

p.f.: 188-204°C.

[Ejemplo 270]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-piperidinopiperidin)acetamida (Compuesto 270)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 4-piperidinopiperidina (0,390 mL, 2,28 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 270 del título (362 mg, 99 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 263 (300 mg, 0,760 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,22-2,01 (m, 14H), 2,16-2,42 (m, 2H), 2,91-3,12 (m, 3H), 3,39 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H), 8,65-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 480.

p.f.: 214-220°C (descomp.).

[Ejemplo 271]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidin)acetamida (Compuesto 271)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 4-morfolinopiperidina (391 mg, 2,28 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 271 del título (349 mg, 95 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 263 (300 mg, 0,760 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,35-1,63 (m, 2H), 1,63-1,90 (m, 2H), 2,06-2,35 (m, 3H), 2,35-2,67 (m, 1H), 2,79-3,02 (m, 2H), 3,22-3,49 (m, 5H), 3,49-3,73 (m, 4H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 482.

p.f.: 149-150°C.

[Ejemplo 272]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 272)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1-metilpiperazina (0,0960 mg, 0,870 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 272 del título (128 mg, 100 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (100 mg, 0,290 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,68 (s, 3H), 2,61-3,24 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 6,60-6,64 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,03-8,12 (m, 2H), 8,65-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 412.

p.f.: 136-145°C.

[Ejemplo 273]

2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 273)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1-etilpiperazina (0,330 mg, 2,58 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 273 del título (360 mg, 98 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,32 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,49-2,60 (m, 4H), 3,21-3,44 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 4,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

p.f.: 142-144°C.

[Ejemplo 274]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 274)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1-isopropilpiperazina (332 mg, 2,58 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 274 del título (316 mg, 84 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 2,43-2,68 (m, 5H), 3,25-3,36 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

p.f.: 154-155°C.

[Ejemplo 275]

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 275)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1-acetilpiperazina (332 mg, 2,58 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 275 del título (335 mg, 89 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,99 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

p.f.: 170-171°C.

[Ejemplo 276]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-fenilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 276)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1-fenilpiperazina (0,40 mL, 2,58 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 276 del título (320 mg, 79 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,66-2,74 (m, 4H), 3,13-3,21 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,6, 8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,05-8,09 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 474.

p.f.: 203-204°C.

[Ejemplo 277]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 277)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1-(2-piridil)piperazina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 277 del título (346 mg, 85 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,61-2,69 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,49-3,57 (m, 4H), 6,60-6,70 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,05-8,13 (m, 3H), 8,67-8,72 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

p.f.: 215-218°C.

[Ejemplo 278]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-pirimidinil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 278)

El Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) se disolvió en THF (5,0 mL), y a esto se añadió 1-(2-pirimidinil)piperazina (0,370 mL, 2,58 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Adicionalmente, se añadió 1-(2-pirimidinil)piperazina, (0,370 mL, 2,58 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar el Compuesto 278 del título (345 mg, 84 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,55-2,65 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 6,62 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,36 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H), 12,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

p.f.: 199-200°C.

[Ejemplo 279]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 279)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de tetrahidropiran-4-ilpiperazina (391 mg, 2,28 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 279 del título (267 mg, 73 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 263 (300 mg, 0,760 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,28-1,47 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 2,22-2,66 (m, 7H), 3,14-3,42 (m, 6H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.

p.f.: 172-188°C.

[Ejemplo 280]

Hidrocloruro de N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-metil-2-oxopiperazin-4-il)acetamida

(Compuesto 280)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1-metil-2-oxopiperazina en lugar de morfolina, se obtuvo una forma libre del Compuesto del título (307 mg, 95 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 263 (300 mg, 0,760 mmoles). La forma libre resultante (250 mg, 0,588 mmoles) se disolvió en etanol (2,5 mL), a 4 moles/L solución de cloruro de hidrógeno (0,16 mL, 0,647 mmoles) en a esto se añadió acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 280 del título (177 mg, 65 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,89 (s, 3H), 3,38-3,69 (m, 4H), 3,84-3,90 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

p.f.: 170-188°C.

[Ejemplo 281]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,3-tiazolidin-3-il)acetamida (Compuesto 281)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de 1,3-tiazolidina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 281 del título (288 mg, 83 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,82-2,90 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

p.f.: 153-155°C.

[Ejemplo 282]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-tiomorfolinoacetamida (Compuesto 282)

De una manera similar a la del Ejemplo 264, mediante la utilización de tiomorfolina (0,240 mL, 2,58 mmoles) en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 282 del título (326 mg, 92 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 262 (300 mg, 0,860 mmoles) en lugar del Compuesto 263.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,60-2,69 (m, 4H), 2,78-2,86 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,66-8,71 (m, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 415.
p.f.: 148-149°C.

[Ejemplo 283]

5

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 283)

Se disolvió 2-bromo-6-metoxipiridina (0,274 mL, 2,23 mmoles) en THF (1 mL), y a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (1,42 mL, 2,23 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación durante 15 minutos at -78°C. Se añadió gota a gota una solución de Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles) en THF (2 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:9) para proporcionar el Compuesto 283 del título (77,0 mg, 34 %).

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 4,02 (s, 3H), 6,66 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407.
p.f.: 247-250°C.

[Ejemplo 284]

25 N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 284)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 2-bromo-6-metilpiridina en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 284 del título (70,0 mg, 32 %) a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

30 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 2,56 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89-7,99 (m, 2H), 8,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391.
p.f.: 238-241°C.

35 [Ejemplo 285]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 285)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 2-bromo-6-metilpiridina en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 285 del título (765 mg, 99 %) a partir del Compuesto 134 (707 mg, 2,00 mmoles) en lugar del Compuesto 98.

40 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,33 (br s, 1H).

[Ejemplo 286] (Referencia)

45

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 6-metilpiridin-2-il cetona (Compuesto 286)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, mediante la utilización del Compuesto 285 (765 mg, 1,98 mmoles) en lugar del Compuesto 185, se obtuvo el Compuesto 286 del título (553 mg, 98 %).

50 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 2,45 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,89 (m, 2H), 8,00 (br s, 2H).

[Ejemplo 287]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 287)

El Compuesto 286 (150 mg, 0,526 mmoles) y trietilamina (0,367 mL, 2,63 mmoles) se disolvieron en THF (4 mL), y a esto se añadió bromuro de bromoacetilo (0,206 mL, 2,37 mmoles) a 0°C, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Adicionalmente, se añadió a esto una solución (2 mL) de morfolina (0,689 mL, 7,89 mmoles) y trietilamina (1,10 mL, 7,89 mmoles) en THF a 0°C, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 287 del título (150 mg, 69 %).

60

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,51 (s, 3H), 2,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,62 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,61 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 12,5 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

5

[Ejemplo 288]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidin)acetamida (Compuesto 288)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 287, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 288 del título (143 mg, 64 %) a partir del Compuesto 286 (150 mg, 0,526 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65-1,78 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H).

15 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 427.

[Ejemplo 289]

20 Dihidrocloruro de N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 289)

De una manera similar a la del Ejemplo 287, mediante la utilización de 1-metilpiperazina en lugar de morfolina, se obtuvo una forma libre del Compuesto 289 del título a partir del Compuesto 286 (150 mg, 0,526 mmoles). La forma libre resultante se disolvió en acetona (3 mL), y a esto se añadió una solución en acetato de etilo de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno (0,394 mL, 1,58 mmoles). El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 289 del título (163 mg, 62 %).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,52 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,93-3,89 (m, 8H), 6,62 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

30

[Ejemplo 290]

35 Dihidrocloruro de 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 290)

De una manera similar a la del Ejemplo 287, mediante la utilización de 1-etilpiperazina en lugar de morfolina, se obtuvo una forma libre del Compuesto 290 del título a partir del Compuesto 286 (100 mg, 0,350 mmoles). La forma libre resultante se disolvió en acetona (3 mL), y a esto se añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno (0,263 mL, 1,05 mmoles) en a esto se añadió acetato de etilo. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 290 del título (89,0 mg, 49 %).

40 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,23-1,28 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,05-3,81 (m, 12H), 6,63 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

45 [Ejemplo 291]

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida

(Compuesto 291)

50

De una manera similar a la del Ejemplo 287, mediante la utilización de 1-acetilpiperazina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 291 del título (136 mg, 86 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 286 (100 mg, 0,350 mmoles).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,12 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,59-2,64 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,56-3,74 (m, 4H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 10,39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 454.

[Ejemplo 292]

60

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 292)

De una manera similar a la del Ejemplo 287, mediante la utilización de 1-(2-piridil)piperazina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 292 del título (104 mg, 61 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del

Compuesto 286 (100 mg, 0,350 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,70 (s, 3H), 2,74 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,66 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,65-6,68 (m, 2H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 10,45 (br s, 1H).

5 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 489.

[Ejemplo 293]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidin)acetamida (Compuesto 293)

De una manera similar a la del Ejemplo 287, mediante la utilización de 4-morfolinopiperidina en lugar de morfolina, se obtuvo el Compuesto 293 del título (157 mg, 90 %) en forma de cristales de color amarillo pálido a partir del Compuesto 286 (100 mg, 0,350 mmoles).

15 RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,58-1,87 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,57 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,94-2,98 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,74 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 496.

[Ejemplo 294]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(5-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 294)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 2-bromo-5-metilpiridina en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 294 del título (128 mg, 59 %) a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,43 (s, 3H), 6,66 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 3H), 8,59-8,60 (m, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 255-257°C.

30 [Ejemplo 295]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 295)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 2-bromo-4-metilpiridina en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 295 del título (50,0 mg, 23 %) a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

40 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,46 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 240-245°C.

[Ejemplo 296] (Referencia)

45 N-{4-(2-Furil)-5-[1-hidroxi-1-(5-metoxipiridin-2-il)metil]tiazol-2-il}carbamato de terc-butilo (Compuesto 296)

De una manera similar a la del Ejemplo 92, mediante la utilización del Compuesto z (1,11 g, 8,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 26 en lugar de DMF, se obtuvo el Compuesto 296 del título (697 mg, 43 %) a partir del Compuesto h (1,38 g, 4,00 mmoles).

50 RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,42 (s, 9H), 3,86 (s, 3H), 5,29 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,48 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H).

[Ejemplo 297]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(5-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 297)

El Compuesto 296 (697 mg, 1,73 mmoles) se disolvió en diclorometano (10 mL), y a esto se añadió DMP (848 mg, 2,00 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió metanol (10 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 10 minutos, y el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 297 del título (632 mg, 91 %).

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,57 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H),

7,51 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 0,7, 8,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 0,7, 3,0 Hz, 1H).

[Ejemplo 298] (Referencia)

5

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 5-metoxipiridin-2-il cetona (Compuesto 298)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 298 del título (269 mg, 51 %) a partir del Compuesto 297 (697 mg, 1,74 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

10 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,91 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 3,0, 8,7 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,92 (br s, 2H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H).

[Ejemplo 299]

15 N-[4-(2-Furil)-5-(5-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 299)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 299 bruto a partir del Compuesto 298 (250 mg, 0,831 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 299 bruto resultante se recristalizó en etanol para proporcionar el Compuesto 299 del título (133 mg, 40 %).

20 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,97 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 13,46 (br s, 1H).

[Ejemplo 300]

25

N-[5-(6-Bromopiridin-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 300)

Una solución en THF (10 mL) de 2,6-dibromopiridina (4,97 g, 21,0 mmoles) se añadió a una solución de 2,0 moles/L de cloruro de isopropilmagnesio en THF (9,56 mL, 19,1 mmoles) a 0°C, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución en THF (5 mL) de Compuesto 98 (1,37 g, 3,82 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar el Compuesto 300 del título (520 mg, 31 %).

35

[Ejemplo 301]

40 N-[4-(2-Furil)-5-(6-morfolinopiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-ilcarboxamida (Compuesto 301)

El Compuesto 300 (133 mg, 0,300 mmoles) se suspendió en 1,4-dioxano (2 mL), y a esto se añadió morfolina (0,525 mL, 6,00 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar el Compuesto 301 del título (31,0 mg, 23 %) en forma de un sólido de color pardo.

45

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,60-3,64 (m, 4H), 3,75-3,79 (m, 4H), 6,66 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,3, 8,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 0,8, 5,4 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 0,8, 5,4 Hz, 2H), 13,47 (br s, 1H).

50

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 450.

p.f.: 258-262°C.

[Ejemplo 302]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 302)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido nicotínico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 302 del título (102 mg, 19 %) a partir del Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

60

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,25 (dd, J = 1,9, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 8,65 (dud, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,32 (br s, 1H).

[Ejemplo 303] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 3-piridilo cetona (Compuesto 303)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 303 del título (75,0 mg, 100 %) a partir del Compuesto 302 (102 mg, 0,275 mmoles) en lugar del Compuesto 185. RMN H^1 ($CDCl_3$ δ ppm): 6,32 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,62-8,64 (m, 1H), 8,83-8,84 (m, 1H).

[Ejemplo 304]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 304)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 304 del título (69,0 mg, 57 %) a partir del Compuesto 303 (75,0 mg, 0,276 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,70-8,72 (m, 1H), 8,80-8,81 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 245-248°C.

[Ejemplo 305]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 305)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de ciclopropanocarbonilo (109 mg, 1,04 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 305 del título (33,2 mg, 20 %) a partir del Compuesto 303 (131 mg, 0,482 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,92-0,98 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 1H), 6,30-6,31 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 340.

p.f.: 231-233°C.

[Ejemplo 306]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 306)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 4-cianobenzoico (344 mg, 2,34 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 306 del título (33,8 mg, 22 %) a partir del Compuesto 303 (106 mg, 0,390 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,7, 3,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,04-8,05 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80-8,81 (m, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 288-290°C.

[Ejemplo 307]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 307)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 2-furoilo (75,5 μ L, 0,766 mmoles) en lugar de cloruro de acetilo, se obtuvo el Compuesto 307 del título (20,7 mg, 13 %) a partir del Compuesto 303 (116 mg, 0,428 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,50 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,34 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.

p.f.: 234-236°C.

[Ejemplo 308]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 308)

El Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (7,5 mL), y a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (2,02 mL, 3,19 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a -78°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota 2-metilnicotinato de etilo (723 mg, 4,35 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La

mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1)

5 para proporcionar el Compuesto 308 del título (83,0 mg, 15 %).
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,43 (s, 9H), 2,61 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H).

[Ejemplo 309] (Referencia)

10 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metilpiridin-3-il cetona (Compuesto 309)

El Compuesto 308 (83,0 mg, 0,215 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (1 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4)

15 para proporcionar el Compuesto 309 del título (60,0 mg, 99 %).
 20 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,12-6,14 (m, 1H), 6,93-7,05 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,51-8,54 (m, 1H).

[Ejemplo 310]

25 N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 310)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 310 del título (42,0 mg, 50 %) a partir del Compuesto 309 (60,0 mg, 0,215 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

30 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,7 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 230-234°C.

35 [Ejemplo 311]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 311)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido 6-metilnicotínico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 311 del título (1,44 g, 73 %) a partir del Compuesto h (1,77 g, 5,13 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 6,48 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 12,2 (br s, 1H).

45 [Ejemplo 312] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 2-metilpiridin-5-ilo cetona (Compuesto 312)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 312 del título (1,04 g, 100 %) a partir del Compuesto 311 (1,41 g, 3,66 mmoles) en lugar del Compuesto 185. RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,45 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,3, 7,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

[Ejemplo 313]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 313)

60 El Compuesto 312 (200 mg, 0,701 mmoles) se disolvió en DMF (3,5 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (259 mg, 2,10 mmoles), hidrocloreuro de EDC (403 mg, 2,10 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (322 mg, 2,10 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en 2-propanol para proporcionar el Compuesto 313 del título (170 mg, 62 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.
p.f.: 230-232°C (descomp.)

5

[Ejemplo 314]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 314)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 313, mediante la utilización de ácido 4-cianobenzoico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 314 del título (253 mg, 72 %) a partir del Compuesto 312 (242 mg, 0,848 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 13,6 (br s, 1H).

15

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 415.

p.f.: 261-265°C.

[Ejemplo 315]

20

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 315)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 313, mediante la utilización de ácido 2-furancarboxílico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 315 del título (155 mg, 52 %) a partir del Compuesto 312 (200 mg, 0,701 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 13,3 (br s, 1H).

30

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 197-209°C.

[Ejemplo 316]

35

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 316)

De una manera similar a la del Ejemplo 313, mediante la utilización de ácido 3-furancarboxílico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 316 del título (102 mg, 27 %) a partir del Compuesto 312 (200 mg, 0,701 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,47 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

40

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.

p.f.: 229-231°C.

[Ejemplo 317]

45

N-[4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 317)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 5-bromo-2-metoxipiridina en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 317 del título (2,09 g, 83 %) a partir del Compuesto 134 (2,49 g, 7,05 mmoles) en lugar del Compuesto 98.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,99 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 0,6, 3,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 0,9, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 9,48 (br s, 1H).

55

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 402.

[Ejemplo 318] (Referencia)

60

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 2-metoxipiridin-5-ilo cetona (Compuesto 318)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 318 del título (1,51 g, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 317 (2,09 g, 5,85 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,85 (s, 3H), 6,43 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,03 (br s, 2H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 302.

[Ejemplo 319]

5 N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 319)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 5-bromo-2-metoxipiridina en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, seguido de resuspensión con metanol, se obtuvo el Compuesto 319 del título (44,5 mg, 20 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

10 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 3,91 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 0,8, 2,7 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 2H), 13,60 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407.

p.f.: 246-257°C (descomp.)

15

[Ejemplo 320]

N-[5-(2-Cloropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 320)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido 6-cloronicotínico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 320 del título (1,65 g, 41 %) a partir del Compuesto h (3,45 g, 10,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,41 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, 0,5, 8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,71 (dd, J = 0,5, 2,4 Hz, 1H).

25

[Ejemplo 321] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-cloropiridin-5-il cetona (Compuesto 321)

30 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 321 del título (752 mg, 100 %) a partir del Compuesto 320 (1,00 g, 2,46 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,6, Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,22 (br s, 2H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 306.

35

[Ejemplo 322]

N-[5-(2-Cloropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 322)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 322 del título (920 mg, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 321 (750 mg, 2,46 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 6,54 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,33-8,35 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,65 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [³⁵CIM-H]⁻ 409, [³⁷CIM-H]⁻ 411.

45

[Ejemplo 323]

N-{5-[2-(Dimetilaminopiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 323)

50 El Compuesto 322 (200 mg, 0,486 mmoles) se suspendió en 1,4-dioxano (1 mL), y a esto se añadió una solución de 2 moles/L de dimetilamina en THF (2,43 mL, 4,86 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se volvió a suspender con etanol para proporcionar el Compuesto 323 del título (111 mg, 54 %) en forma de un sólido de color pardo.

55 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 3,12 (s, 6H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H) 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,51 (br s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 420.

60

p.f.: 260-265°C (descomp.)

[Ejemplo 324]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 324)

De una manera similar a la del Ejemplo 323, mediante la utilización de morfolina en lugar de dimetilamina, se obtuvo el Compuesto 324 del título (46,4 mg, 21 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 322 (200 mg, 0,486 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,25-3,35 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 4H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 13,52 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 195-205°C.

10 [Ejemplo 325]

N-[4-(2-Furil)-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonil]tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 325)

De una manera similar a la del Ejemplo 323, mediante la utilización de 1-metilpiperazina en lugar de dimetilamina, se obtuvo el Compuesto 325 del título (110 mg, 47 %) a partir del Compuesto 322 (200 mg, 0,486 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,28 (s, 3H), 2,47-2,50 (m, 4H), 3,65-3,75 (m, 4H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,4, 4,5 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,4, 4,5 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

p.f. : 195-205°C.

20 [Ejemplo 326]

N-[4-(2-Furil)-5-[2-(4-hidroxipiperidin)piridin-5-ilcarbonil]tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 326)

De una manera similar a la del Ejemplo 323, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina en lugar de dimetilamina, se obtuvo el Compuesto 326 del título (95,0 mg, 41 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 322 (200 mg, 0,486 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,28-1,41 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 3,16-3,17 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H), 4,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,51 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 476.

p.f.: 264-268°C.

35 [Ejemplo 327]

[4-(2-Furil)-5-(piridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 327)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido isonicotínico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 327 del título (125 mg, 23 %) a partir del Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,40 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

45 [Ejemplo 328] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-piridil cetona (Compuesto 328)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 328 del título (91,0 mg, 100 %) a partir del Compuesto 327 (125 mg, 0,337 mmoles) en lugar del Compuesto 185. RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 5,68 (br s, 2H), 6,35 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

50 [Ejemplo 329]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 329)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 329 del título (72,0 mg, 57 %) a partir del Compuesto 328 (91,0 mg, 0,335 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 276-285°C.

60

[Ejemplo 330]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 330)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido 2-metilisonicotínico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 330 del título (1,26 g, 61 %) a partir del Compuesto h (1,84 g, 5,33 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 6,42 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

10

[Ejemplo 331] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metilpiridin-4-il cetona (Compuesto 331)

- 15 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 331 del título (872 mg, 93 %) a partir del Compuesto 330 (1,26 g, 3,27 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 5,67 (br s, 2H), 6,36 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

20 [Ejemplo 332]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 332)

- 25 El Compuesto 331 (150 mg, 0,526 mmoles) se disolvió en DMF (2 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (259 mg, 2,10 mmoles), hidrócloruro de EDC (403 mg, 2,10 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (322 mg, 2,10 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en 2-propanol para proporcionar el Compuesto 332 del título (78,0 mg, 38 %).

30 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,38 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 391.

p.f.: 223-225°C.

35

[Ejemplo 333]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 333)

- 40 De una manera similar a la del Ejemplo 332, mediante la utilización de ácido 2-metilisonicotínico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 333 del título (59,0 mg, 28 %) a partir del Compuesto 331 (150 mg, 0,526 mmoles).

45 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,47 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

p.f.: 205-229°C.

50 [Ejemplo 334]

terc-Butilo N-[4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de (Compuesto 334)

- 55 De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización del Compuesto k obtenido en el Ejemplo de Referencia 11 en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 334 del título (2,34 g, 47 %) a partir del Compuesto h (4,45 g, 12,9 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 6,44 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 9,26 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 402.

60 [Ejemplo 335] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxipiridin-4-il cetona (Compuesto 335)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 335 del título (1,49 g, 76 %) a partir del

Compuesto 334 (2,34 g, 6,55 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,82 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 8,22 (br s, 2H).

5 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Ejemplo 336]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 336)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 336 bruto a partir del Compuesto 335 (100 mg, 0,332 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 336 bruto se volvió a suspender con etanol para proporcionar el Compuesto 336 del título (101 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo.

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,87 (s, 3H), 6,54-6,58 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 237-239°C.

20 [Ejemplo 337]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 337)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido 2-morfolinonicotínico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 337 del título (672 mg, 43 %) a partir del Compuesto h (1,31 g, 3,80 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 3,49 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 8,23 (dd, J = 0,6, 4,8 Hz, 1H), 9,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 457.

30 [Ejemplo 338] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 2-morfolinopiridin-4-ilo cetona (Compuesto 338)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 338 del título (484 mg, 83 %) a partir del Compuesto 337 (672 mg, 1,63 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,33 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,64 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 6,46 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (br s, 2H).

40 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 357.

[Ejemplo 339]

45 N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 339)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 339 bruto a partir del Compuesto 338 (485 mg, 1,36 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 339 bruto se volvió a suspender con etanol para proporcionar el Compuesto 339 del título (447 mg, 71 %).

50 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,40 (dd, J = 4,1, 5,1 Hz, 4H), 3,66 (dd, J = 4,1, 5,1 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

p.f.: 270-273°C.

55 [Ejemplo 340]

N-[4-(2-Furil)-5-(furan-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 340)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido 2-furancarboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 340 del título (187 mg, 36 %) a partir del Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

[Ejemplo 341] (Referencia)

2-Amino-4-(4-(2-furil)tiazol-5-il furan-2-il cetona (Compuesto 341)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 341 del título (115 mg, 85 %) a partir del Compuesto 340 (187 mg, 0,519 mmoles) en lugar del Compuesto 185.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,45-6,46 (m, 1H), 6,49-6,51 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,51-7,52 (m, 1H).

10 [Ejemplo 342]

N-[4-(2-Furil)-5-(furan-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 342)

- 15 De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 342 del título (112 mg, 70 %) a partir del Compuesto 341 (115 mg, 0,442 mmoles) en lugar del Compuesto 186.
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,60 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 1,5, 3,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 8,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366.
 p.f.: 245-248°C.

[Ejemplo 343]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metilfuran-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 343)

- 25 De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 2-metilfuran en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 343 del título (195 mg, 61 %) a partir del Compuesto 98 (300 mg, 0,837 mmoles).
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,21 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,85 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 380.
 p.f.: 185-189°C.

35 [Ejemplo 344]

N-[4-(2-Furil)-5-(furan-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 344)

- 40 De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido 3-furancarboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 344 del título (79,0 mg, 15 %) a partir del Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,44-6,48 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,67 (br s, 1H).

45 [Ejemplo 345] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il -3-furil cetona (Compuesto 345)

- 50 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 345 del título (40,0 mg, 70 %) a partir del Compuesto 344 (79,0 mg, 0,219 mmoles) en lugar del Compuesto 185.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,39 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 0,7, 3,7$ Hz, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H).

[Ejemplo 346]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(furan-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 346)

- 60 De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 346 del título (34,0 mg, 61 %) a partir del Compuesto 345 (40,0 mg, 0,154 mmoles) en lugar del Compuesto 186.
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,61 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 0,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,83-7,84 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,31-8,32 (m, 1H), 8,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 366. p.f.: 217-231°C.

[Ejemplo 347]

N-[4-(2-Furil)-5-(tiofen-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 347)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de tiofeno en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 347 del título (80,0 mg, 75 %) a partir del Compuesto 98 (100 mg, 0,279 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,59 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 3,9, 5,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 1,1, 3,9 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,09 (dd, J = 1,1, 5,2 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 382.

p.f.: 208-210°C.

[Ejemplo 348]

N-[4-(2-Furil)-5-(tiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 348)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de tiazol en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 348 del título (19,0 mg, 18 %) a partir del Compuesto 98 (100 mg, 0,279 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,72 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,7 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 383. p.f.: 228-240°C.

[Ejemplo 349]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metiltiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 349)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 5-metiltiazol en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 349 del título (150 mg, 68 %) a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 275-277°C (descomp.)

[Ejemplo 350]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metiltiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 350)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 4-metiltiazol en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 350 del título (175 mg, 79 %) a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,50 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 8,04 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 250-255°C.

[Ejemplo 351]

N-[5-(4,5-Dimetiltiazol-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 351)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 4,5-dimetiltiazol en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 351 del título (131 mg, 57 %) a partir del Compuesto 98 (200 mg, 0,558 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,41 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 411.

p.f.: 270-272°C (descomp.)

[Ejemplo 352]

N-[4-(2-Furil)-5-[1-(triosopropilsilil)pirrol-3-ilcarbonil]tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 352)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de 3-bromo-1-(triosopropilsilil)pirrol en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 352 del título (156 mg, 60 %) a partir del Compuesto 98 (179 mg, 0,500 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,96-1,03 (m, 18H), 1,41-1,49 (m, 3H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,64-6,65 (m, 1H),

6,91-6,92 (m, 2H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[Ejemplo 353]

5 N-[4-(2-Furil)-5-(pirrol-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 353)

El Compuesto 352 (155 mg, 0,298 mmoles) y 0,1 moles/L de ácido clorhídrico (2,5 mL) se disolvieron en etanol (2,5 mL), seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4) para proporcionar el Compuesto 353 del título (89,0 mg, 82 %).

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,51-6,54 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 11,6 (br s, 1H), 13,5 (br s, 1H). p.f.: 259-260°C.

[Ejemplo 354]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(1-metilpirrol-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 354)

El Compuesto 353 (105 mg, 0,288 mmoles) se disolvió en DMF (1,4 mL), y a esto se añadieron hidruro de sodio al 55 % (25,3 mg, 0,576 mmoles) y yoduro de metilo (0,0179 mL, 0,288 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 354 del título (97,0 mg, 89 %).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,69 (s, 3H), 6,36 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,74 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,7 (br s, 1H).

30 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.
p.f.: 209-211°C.

35 [Ejemplo 355]

N-[5-(1-Etilpirrol-3-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 355)

De una manera similar a la del Ejemplo 354, mediante la utilización de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el Compuesto 355 del título (99,0 mg, 88 %) a partir del Compuesto 353 (105 mg, 0,288 mmoles).

40 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,94 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,34 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,66-6,72 (m, 2H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,9 (br s, 1H).

45 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 393.
p.f.: 127-134°C.

[Ejemplo 356]

50 N-[5-(1-Bencilpirrol-3-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 356)

De una manera similar a la del Ejemplo 354, mediante la utilización de cloruro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el Compuesto 356 del título (106 mg, 85 %) a partir del Compuesto 353 (100 mg, 0,274 mmoles).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,06 (s, 2H), 6,355 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 455.
p.f.: 175-178°C.

[Ejemplo 357]

60 N-[5-(5-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 357)

El 2-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol (116 mg, 0,919 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento WO01/57004 se disolvió en THF (4 mL), y a esto se añadió una solución de 2,00 moles/L de diisopropilamido de litio (0,420 mL, 0,840 mmoles) en THF en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación durante 15 minutos a

-78°C. Se añadió gota a gota una solución de Compuesto 98 (100 mg, 0,279 mmoles) en THF (2 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se volvió a suspender con etanol para proporcionar el Compuesto 357 del título (80,7 mg, 68 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40 (s, 9H), 6,71 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 1,6, 6,2$ Hz, 2H), 8,85 (dd, $J = 1,6, 6,2$ Hz, 2H), 13,77 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424.

p.f.: 190-255°C (descomp.).

[Ejemplo 358] (Referencia),

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 358)

El Compuesto 318 (1,36 g, 4,51 mmoles) se disolvió en ácido acético (4 mL), y a esto se añadió ácido bromhídrico al 48 % (4 mL), seguido de agitación a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en un solución acuosa saturada de carbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 358 del título (1,20 g, 93 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,18 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,4, 9,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,83 (br s, 2H).

[Ejemplo 359] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 359)

De una manera similar a la del Ejemplo 126, se obtuvo el Compuesto 359 del título (160 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 358 (287 mg, 1,00 mmoles) en lugar del Compuesto q.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,30 (s, 3H), 6,30 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 0,5, 3,2$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 0,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 2,7, 9,7$ Hz, 1H), 7,94 (br s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[Ejemplo 360]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 360)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 360 bruto a partir del Compuesto 359 (160 mg, 0,530 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 360 bruto resultante se volvió a suspender con metanol para proporcionar el Compuesto 360 del título (134 mg, 64 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,33 (s, 3H), 6,41 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 2,2, 3,2$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 2,4, 9,7$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 8,37 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,84 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.

p.f.: 294-295°C.

[Ejemplo 361] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 361)

De una manera similar a la del Ejemplo 126, mediante la utilización de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el Compuesto 361 del título (160 mg, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 358 (287 mg, 1,00 mmoles) en lugar del Compuesto q.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,01 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 3,79 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H), 6,34 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 2,4, 9,5$ Hz, 1H), 7,93 (br s, 2H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.

[Ejemplo 362]

N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 362)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 362 bruto a partir del Compuesto 361 (160 mg, 0,510 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 362 bruto resultante se volvió a suspender con metanol para proporcionar el Compuesto 362 del título (80,7 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,85 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz 2H), 13,59 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 421.

p.f.: 295-296°C.

[Ejemplo 363] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 363)

De una manera similar a la del Ejemplo 126, mediante la utilización de bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el Compuesto 363 del título (130 mg, 34 %) a partir del Compuesto 362 (287 mg, 1,00 mmoles) en lugar del Compuesto q.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,02 (s, 2H), 6,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,6, 7,5 Hz, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 7,90 (br s, 2H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

[Ejemplo 364]

N-[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 364)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 364 bruto a partir del Compuesto 363 (130 mg, 0,340 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 364 bruto resultante se volvió a suspender con metanol para proporcionar el Compuesto 364 del título (98,1 mg, 60 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,05 (s, 2H), 6,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,57 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 483.

p.f.: 265-282°C (descomp.)

[Ejemplo 365] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 365)

De una manera similar a la del Ejemplo 358, se obtuvo el Compuesto 365 del título (444 mg, 41 %) a partir del Compuesto 335 (1,14 g, 3,78 mmoles) en lugar del Compuesto 318. RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,15 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,65 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 288.

[Ejemplo 366] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 366)

De una manera similar a la del Ejemplo 126, se obtuvo el Compuesto 366 del título (114 mg, 77 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 365 (140 mg, 0,487 mmoles) en lugar del Compuesto q.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,39 (s, 3H), 6,19 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,20 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 302.

[Ejemplo 367]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 367)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 367 bruto a partir del Compuesto 366 (114 mg, 0,378 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 367 bruto resultante se volvió a suspender con metanol para proporcionar el Compuesto 367 del título (35,2 mg, 23 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,44 (s, 3H), 6,38 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 407.

p.f.: 243-255°C (descomp.)

[Ejemplo 368] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 368)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 126, mediante la utilización de yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el Compuesto 368 del título (91,0 mg, 59 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 365 (140 mg, 0,487 mmoles) en lugar del Compuesto q.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,86 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,20 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (br s, 2H)
 10 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 316.

[Ejemplo 369]

- 15 N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 369)

- De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 369 bruto a partir del Compuesto 368 (81,5 mg, 0,258 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 369 bruto resultante se volvió a suspender con metanol para proporcionar el Compuesto 369 del título (31,4 mg, 29 %) en forma de un sólido de color amarillo.
 20 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,91 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,38 (dd, J = 1,9, 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,69 (br s, 1H).
 APCIMS m/z.: $[M+H]^+$ 421.
 p.f.: 277-281°C.

25

[Ejemplo 370] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 370)

- 30 De una manera similar a la del Ejemplo 126, mediante la utilización de bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo el Compuesto 370 del título (142 mg, 77 %) a partir del Compuesto 365 (140 mg, 0,487 mmoles) en lugar del Compuesto q.
 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,07 (s, 2H), 6,23 (dd, J = 2,2, 7,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 4H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,22 (br s, 2H)
 35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

[Ejemplo 371]

- 40 N-[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 371)

- De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 371 bruto a partir del Compuesto 370 (121 mg, 0,319 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 371 bruto resultante se volvió a suspender con metanol para proporcionar el Compuesto 371 del título (25,1 mg, 16 %) en forma de un sólido de color amarillo.
 45 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,11 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,41 (m, 5H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,68 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 483.
 p.f.: 288-291°C.

50

[Ejemplo 372]

N-[4-(2-Furil)-5-(pirazin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 372)

- 55 De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido 2-pirazincarboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 372 del título (60,0 mg, 11 %) a partir del Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,72-8,73 (m, 1H), 9,34-9,35 (m, 1H).

60

[Ejemplo 373] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il pirazin-2-il cetona (Compuesto 373)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 373 del título (44,0 mg, 100 %) a partir del Compuesto 372 (60,0 mg, 0,161 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,5, 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

5

[Ejemplo 374]

N-[4-(2-Furil)-5-(pirazin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 374)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 374 del título (50,0 mg, 82 %) a partir del Compuesto 373 (44,0 mg, 0,161 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,74 (dd, J = 1,3, 2,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

15 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: $>300^\circ C$.

[Ejemplo 375]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(pirimidin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 375)

25 Se disolvió 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina (0,233 mL, 1,38 mmoles) en THF (6 mL), y a esto se le añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (0,880 mL, 1,38 mmoles) en una corriente de argón a $-78^\circ C$, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A $-78^\circ C$, se añadió una solución de Compuesto 98 (150 mg, 0,419 mmoles) y pirimidina (0,0990 mL, 1,26 mmoles) en THF (2 mL) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 375 del título (11,0 mg, 7 %).

30 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 9,12-9,14 (m, 1H), 9,33-9,34 (m, 1H), 13,6 (br s, 1H).

35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: $>300^\circ C$.

[Ejemplo 376]

40 N-[4-(2-Furil)-5-(piridazin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 376)

De una manera similar a la del Ejemplo 375, mediante la utilización de piridazina en lugar de pirimidina, se obtuvo el Compuesto 376 del título (117 mg, 75 %) a partir del Compuesto 98 (150 mg, 0,419 mmoles).

45 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 2,5, 9,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: $280-281^\circ C$.

[Ejemplo 377] (Referencia)

50 N-[5-Acetil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 377)

55 El Compuesto 98 (1,01 g, 2,82 mmoles) se suspendió en THF (20 mL), y a esto se añadió una solución de 0,93 moles/L de bromuro de metilmagnesio (12,0 mL, 11,2 mmoles) en THF enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 377 del título (609 mg, 69 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($DMSO$, δ ppm): 3,33 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 13,55 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 314.

60 p.f.: $252-259^\circ C$ (descomp.).

[Ejemplo 378] (Referencia)

N-[4-(2-furil)-5-(Trifluoroacetil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 378)

De una manera similar a la del Etapa 2 del Ejemplo 176, mediante la utilización de trifluoroacetato de fenilo en lugar de 2-cianobenzoato de fenilo, se obtuvo el Compuesto 378 del título (366 mg, 67 %) a partir del Compuesto h (520 mg, 1,51 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,90 (br s, 1H)

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 361.

[Ejemplo 379] (Referencia)

10 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il trifluorometil cetona (Compuesto 379)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 379 del título (172 mg, 65 %) a partir del Compuesto 378 (366 mg, 1,01 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,75 (br s, 2H)

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 263.

[Ejemplo 380] (Referencia)

20 N-[4-(2-Furil)-5-(trifluoroacetil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 380)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 380 del título (52,3 mg, 22 %) a partir del Compuesto 379 (172 mg, 0,656 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 6,79 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,86 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M-H]^-$ 366.

p.f.: 268-270°C.

[Ejemplo 381] (Referencia)

30 N-[4-(2-Furil)-5-propioniltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 381)

El Compuesto 98 (200 mg, 0,559 mmoles) se suspendió en THF (2 mL), y a esto se añadió una solución de 0,89 moles/L de bromuro de etilmagnesio (2,00 mL, 1,78 mmoles) en THF enfriando con hielo, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con una mezcla disolvente (4:1) de cloroformo y 2-propanol. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 200:1) para proporcionar el Compuesto 381 del título (27,2 mg, 15 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($DMSO$, δ ppm): 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,88 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 13,52 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 328.

p.f.: 225-240°C (descomp.).

[Ejemplo 382] (Referencia)

50 N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 382)

El Compuesto 98 (200 mg, 0,559 mmoles) se suspendió en THF (5 mL), y a esto se añadió una solución de 1,01 moles/L de bromuro de propilmagnesio (2,00 mL, 2,02 mmoles) en THF enfriando con hielo, seguido de agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4) para proporcionar el Compuesto 382 del título (76,3 mg, 40 %) en forma de un sólido de color verde amarillento.

RMN H^1 ($DMSO$, δ ppm): 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 13,55 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 340.

p.f.: 191-194°C.

[Ejemplo 383] (Referencia)

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbarnato de terc-butilo (Compuesto 383)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido butírico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 383 del título (733 mg, 48 %) a partir del Compuesto h (1,57 g, 4,55 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-1,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,70-2,05 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 1,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz., 1H), 8,20 (br s, 1H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 337.

10 [Ejemplo 384] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il propil cetona (Compuesto 384)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 384 del título (159 mg, 15 %) a partir del Compuesto 383 (618 mg, 1,84 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-2,05 (m, 4H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7 Hz, 3,6 Hz, 1H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 237.

20 [Ejemplo 385] (Referencia)

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 385)

El Compuesto 384 (79,8 mg, 0,338 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (2,10 mg, 0,0172 mmoles) se disolvieron en piridina (1,5 mL), y a esto se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,0521 mL, 0,570 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en etanol para proporcionar el Compuesto 385 del título (57,1 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,92-1,02 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,95 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 305.

p.f.: 170-172°C.

[Ejemplo 386] (Referencia)

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 386)

De una manera similar a la del Ejemplo 385, mediante la utilización de cloruro de 2-furoilo (57,1 mL, 0,582 mmoles) en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 386 del título (28,9 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 384 (80,0 mg, 0,339 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 9,80 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 331.

p.f.: 172-176°C.

50 [Ejemplo 387] (Referencia)

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(clorometil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 387)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-(clorometil)isonicotínico obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/043636 en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 387 del título (151 mg, 92 %) a partir del Compuesto 384 (100 mg, 0,423 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Ejemplo 388] (Referencia)

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(metoximetil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 388)

El Compuesto 387 (262 mg, 0,671 mmoles) se disolvió en metanol (5 mL), y a esto se añadió hidruro de sodio al 55 % (34,0 mg, 0,775 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1) para proporcionar el Compuesto 388 del título (142 mg, 55 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,77-1,83 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,43 (d, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386.

[Ejemplo 389] (Referencia)

Hidrocloruro de N-[5-butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[2-(dimetilamino)etoximetil]piridin-4-carboxamida (Compuesto 389)

El Compuesto 387 (247 mg, 0,635 mmoles) se disolvió en 2-(dimetilamino)etanol (3 mL), y a esto se añadió hidruro de sodio al 55 % (55,0 mg, 1,27 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar una forma libre del Compuesto del título. Se añadió una solución en acetato de etilo de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno se añadió a la forma libre resultante, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 389 del título (248 mg, 82 %).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,57-1,63 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.

[Ejemplo 390] (Referencia)

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 390)

De una manera similar a la del Ejemplo 287, se obtuvo el Compuesto 390 del título (150 mg, 69 %) a partir del Compuesto 384 (150 mg, 0,526 mmoles) en lugar del Compuesto 286.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,987 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,67 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364.

[Ejemplo 391] (Referencia)

terc-Butilo N-[4-(2-furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]carbamato de (Compuesto 391)

De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido isobutírico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 391 del título (618 mg, 55 %) a partir del Compuesto h (1,16 g, 3,36 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,54 (s, 9H), 3,16 (septete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 8,52 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.

[Ejemplo 392] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il isopropil cetona (Compuesto 392)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 392 del título (217 mg, 27 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 391 (618 mg, 1,80 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,00 (septete, J = 6,8 Hz, 2H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 237.

p.f.: 195-199°C.

[Ejemplo 393] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 393)

El Compuesto 392 (100 mg, 0,424 mmoles) se disolvió en DMF (5 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (205 mg, 1,68 mmoles), hidrocloreto de EDC (324 mg, 1,69 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (259 mg, 1,69 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en etanol para proporcionar el Compuesto 393 del título (103 mg, 71 %)

5 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,26 (septete, J = 6,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 0,8, 3,7 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 10,17 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 342.

10 p.f.: 179-182°C.

[Ejemplo 394] (Referencia)

15 N-[4-(2-Furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 394)

De una manera similar a la del Ejemplo 385, se obtuvo el Compuesto 394 del título (95,3 mg, 73 %) en forma de un sólido de color rosa a partir del Compuesto 392 (100 mg, 0,424 mmoles) en lugar del Compuesto 384.

20 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,93-1,03 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,43-1,53 (m, 1H), 3,16 (septete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 10,07 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 305.

p.f.: 178-182°C.

[Ejemplo 395] (Referencia)

25 N-[4-(2-Furil)-5-(1-hidroxipentil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 395)

30 El Compuesto 92 (298 mg, 1,01 mmoles) se disolvió en THF (10 mL), y a esto se añadió una solución de 1,59 moles/L solución de n-butirio litio en n-hexano (5,70 mL, 9,06 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el Compuesto 395 del título (224 mg, 63 %).

35 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,90 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,34-1,45 (m, 13H), 1,79-1,97 (m, 2H), 5,43-5,49 (m, 1H), 5,46 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 396] (Referencia)

40 N-[4-(2-Furil)-5-valeriltiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 396)

De una manera similar a la del Ejemplo 297, se obtuvo el Compuesto 396 del título (134 mg, 60 %) en forma de un sólido de color rosa a partir del Compuesto 395 (224 mg, 0,635 mmoles) en lugar del Compuesto 296.

45 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,62-1,77 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 8,62 (br s, 1H).

[Ejemplo 397] (Referencia)

50 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il butil cetona (Compuesto 397)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 397 del título (71,7 mg, 75 %) a partir del Compuesto 396 (134 mg, 0,384 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,99 (br s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,0, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 398] (Referencia)

60 N-[4-(2-Furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 398)

De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido pivalico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 398 del título (286 mg, 12 %) a partir del Compuesto h (2,26 g, 6,55 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,33 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 6,47 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 351.

[Ejemplo 399] (Referencia)

5 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il terc-butil cetona (Compuesto 399)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, mediante la utilización del Compuesto 398 (286 mg, 0,817 mmoles) en lugar del Compuesto 185, se obtuvo el Compuesto 399 del título (205 mg, 100 %).

10 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,30 (s, 9H), 5,26 (br s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 251.

[Ejemplo 400] (Referencia)

15 N-[4-(2-Furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 400)

El Compuesto 399 (102 mg, 0,408 mmoles) se disolvió en DMF (5 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (199 mg, 1,63 mmoles), hidrocloreuro de EDC (309 mg, 1,61 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (245 mg, 1,60 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en etanol para proporcionar el Compuesto 400 del título (115 mg, 79 %)

20 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,36 (s, 9H), 6,45 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,86 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 10,05 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 356.

p.f.: 240-245°C.

30 [Ejemplo 40i] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 401)

De una manera similar a la del Ejemplo 400, mediante la utilización de ácido ciclopropanocarboxílico (0,130 mL, 1,61 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 401 del título (94,8 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 399 (98,2 mg, 0,393 mmoles).

35 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 0,88-0,98 (m, 2H), 1,13-1,20 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,40-1,50 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 10,15 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [M+H]⁺ 319.

40 p.f.: 133-134°C.

[Ejemplo 402] (Referencia)

45 N-[4-(2-Furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 402)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido metoxiacético en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 402 del título (1,12 g, 42 %) a partir del Compuesto h (2,69 g, 7,79 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

50 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 403] (Referencia)

55 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il metoximetil cetona (Compuesto 403)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 403 del título (296 mg, 98 %) a partir del Compuesto 402 (428 mg, 1,26 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

60 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 3,43 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 404] (Referencia)

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 404)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 6-cloronicotínico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 404 del título (129 mg, 81 %) a partir del Compuesto 403 (100 mg, 0,420 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,51 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,77 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 378.

p.f.: 174-183°C.

[Ejemplo 405] (Referencia)

4-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 405)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 4-fluorobenzoico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 405 del título (138 mg, 91 %) a partir del Compuesto 403 (100 mg, 0,420 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,50 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 361.

p.f.: 1,66-167°C.

[Ejemplo 406] (Referencia)

N-[5-(Etoxiacetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 406)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido etoxiacético en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 406 del título (450 mg, 28 %) a partir del Compuesto h (1,59 g, 4,60 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,27 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,61 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 407] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il etoximetil cetona (Compuesto 407)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 407 del título (247 mg, 77 %) a partir del Compuesto 406 (450 mg, 1,28 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,57 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 408] (Referencia)

N-[5-Aciloil-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 408)

El Compuesto 98 (1,00 g, 2,83 mmoles) se disolvió en THF (6 mL), y a esto se añadió una solución de 1,0 moles/L de bromuro de vinilmagnesio en THF (8,49 mL, 8,49 mmoles) en una atmósfera de argón a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el Compuesto 408 del título (697 mg, 74 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,45 (s, 9H), 5,76 (dd, J = 1,7, 10,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 1,7, 16,8 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 10,2, 16,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 409] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxietilcarbonil)-tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 409)

El Compuesto 408 (110 mg, 0,343 mmoles) se disolvió en metanol (10 mL), y a esto se añadió hidróxido de potasio (20,0 mg, 0,356 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 2,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 409 del título (124 mg, 0,343 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,07 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,76 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8,

3,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 410] (Referencia)

5 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxietil cetona (Compuesto 410)

El Compuesto 409 (124 mg, 0,343 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (3 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 410 del título (79,0 mg, 87 %).

15 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,96 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,61 (br s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,53-7,54 (m, 2H).

[Ejemplo 411] (Referencia)

20 N-[5-(2-Etoxietilcarbonil)-4-(2-furil)-tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 411)

De una manera similar a la del Ejemplo 409, mediante la utilización de etanol en lugar de metanol, se obtuvo el Compuesto 411 del título (126 mg, 100 %) a partir del Compuesto 408 (110 mg, 0,343 mmoles).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

[Ejemplo 412] (Referencia)

30 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-etoxietil cetona (Compuesto 412)

De una manera similar a la del Ejemplo 410, se obtuvo el Compuesto 412 del título (79,0 mg, 87 %) a partir del Compuesto 411 (126 mg, 0,343 mmoles) en lugar del Compuesto 409.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,70 (br s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 413] (Referencia)

40 N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxipropa-1-inilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 413)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de metil propargil éter (65,5 mg, 0,935 mmoles) en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 413 del título (86,3 mg, 80 %) a partir del Compuesto 98 (105 mg, 0,292 mmoles).

45 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,37 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 13,80 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 368.

p.f.: 198-200°C.

[Ejemplo 414] (Referencia)

50 N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxipropa-1-inilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 414)

De una manera similar a la del Ejemplo 283, mediante la utilización de metil propargil éter (380 mg, 5,42 mmoles) en lugar de 2-bromo-6-metoxipiridina, se obtuvo el Compuesto 414 del título (479 mg, 78 %) a partir del Compuesto 134 (602 mg, 1,70 mmoles) en lugar del Compuesto 98.

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,2, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,2, 3,0 Hz, 1H), 8,67 (br s, 1H).

[Ejemplo 415] (Referencia)

60 N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxipropilcarbonil)-tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 415)

El Compuesto 414 (92,3 mg, 0,255 mmoles) se disolvió en etanol (5 mL), y a esto se añadió paladio-carbono al 10 % (15,8 mg), seguido de agitación en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el Compuesto 415 del título (93,3 mg, 100 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,48 (s, 9H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,0, 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,28 (br s, 1H).

[Ejemplo 416] (Referencia)

5

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-metoxipropil cetona (Compuesto 416)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 416 del título (67,4 mg, 99 %) a partir del Compuesto 415 (93,3 mg, 0,263 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

10 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,00 (br s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo 417]

15 N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 417)

El Compuesto 98 (127 mg, 0,355 mmoles) se suspendió en THF (2,5 mL), y a esto se añadió una solución de 0,5 moles/L de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (4,00 mL, 2,00 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con una mezcla disolvente (4:1) de cloroformo y 2-propanol. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 417 del título (94,1 mg, 78 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,03-1,10 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,7 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 10,34 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340.

p.f.: 225-230°C (descomp.).

30

[Ejemplo 418]

N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 418)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 418 del título (884 mg, 67 %) a partir del Compuesto h (1,36 g, 3,94 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

40 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,90-1,03 (m, 2H), 1,16-1,36 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,78-1,99 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335.

[Ejemplo 419] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclopropil cetona (Compuesto 419)

45

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 419 del título (352 mg, 57 %) a partir del Compuesto 418 (884 mg, 2,65 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

50 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,03-1,10 (m, 2H), 1,28-1,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 235.

[Ejemplo 420]

N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Compuesto 420)

55

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 2-metoxibenzoico (208 mg, 1,37 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 420 del título (73,3 mg, 58 %) en forma de un sólido de color rosa a partir del Compuesto 419 (79,1 mg, 0,338 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

60 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,80-1,07 (m, 2H), 1,24-1,32 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 1,0 Hz, 7,4 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,32 (dd, J = 1,8 Hz, 7,8 Hz, 1H), 11,23 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.

p.f.: 150-154°C.

[Ejemplo 421]

N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 421)

- 5 El Compuesto 419 (192 mg, 0,824 mmoles) y trietilamina (0,379 mL, 2,72 mmoles) se disolvieron en THF (4 mL), y a esto se añadió bromuro de bromoacetilo (0,215 mL, 2,47 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A 0°C, se añadió una solución (2 mL) de morfolina (1,08 mL, 12,4 mmoles) en THF y trietilamina (1,73 mL, 12,4 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el Compuesto 421 del título (229 mg, 77 %).
 10 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,00-1,03 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).
 15 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 362.

[Ejemplo 422]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 422)

- 20 De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido ciclobutanocarboxílico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 422 del título (628 mg, 44 %) a partir del Compuesto h (1,41 g, 4,09 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.
 25 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,15-2,33 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 9,28 (br s, 1H).

[Ejemplo 423] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclobutil cetona (Compuesto 423)

- 30 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 423 del título (448 mg, 100 %) a partir del Compuesto 422 (628 mg, 1,81 mmoles) en lugar del Compuesto 185.
 35 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,05 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 5,56 (br s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).
 ESIMS m/z: [M+H]⁺ 249.
 p.f.: 125-160°C (descomp.)

[Ejemplo 424]

- 40 N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 424)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo el Compuesto 424 del título (106 mg, 72 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 423 (103 mg, 0,415 mmoles) en lugar del Compuesto 186.
 45 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,85-2,18 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 10,27 (br s, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 354.
 p.f.: 227-235°C (descomp.)

[Ejemplo 425]

50 N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 425)

- De una manera similar a la del Ejemplo 385, mediante la utilización de cloruro de 2-furoilo (0,0702 mL, 0,721 mmoles) en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 425 del título (106 mg, 76 %) a partir del Compuesto 423 (100 mg, 0,403 mmoles) en lugar del Compuesto 384.
 55 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,93-2,13 (m, 2H), 2,23-2,50 (m, 4H), 3,74-3,80 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,81 (br s, 1H).
 ESIMS m/z: [M+H]⁺ 343.
 p.f.: 188-192°C.

- 60 [Ejemplo 426]

4-Ciano-N-[5-(ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 426)

De una manera similar a la del Ejemplo 385, mediante la utilización de cloruro de 4-cianobenzoilo (127 mg, 0,767 mmoles) en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 426 del título (122 mg, 75 %) a partir del Compuesto 423 (106 mg, 0,427 mmoles) en lugar del Compuesto 384.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,85-2,14 (m, 2H), 2,24-2,50 (m, 4H), 3,76-3,82 (m, 1H), 6,51 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,85 (dd, $J = 0,7, 3,7$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 10,41 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M-H]^-$ 376.

p.f.: 220-225°C.

10 [Ejemplo 427]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 427)

De una manera similar a la del Ejemplo 385, se obtuvo el Compuesto 427 del título (109 mg, 84 %) a partir del Compuesto 423 (102 mg, 0,411 mmoles) en lugar del Compuesto 384.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,91-0,99 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,20-2,49 (m, 5H), 3,69-3,75 (m, 1H), 6,56 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 10,09 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 317.

p.f.: 200-205°C.

20

[Ejemplo 428] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-[1-hidroxi-1-(3-metiloxetan-3-il)metil]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 428)

25 Etapa 1:

El (3-metiloxetan-3-il)metanol (1,00 g, 9,79 mmoles) y una solución de 2,0 moles/L (5,4 mL) de cloruro de oxalilo en diclorometano se disolvieron en diclorometano (200 mL), seguido de agitación a -60°C durante 10 minutos. se añadió DMSO (1,67 mL, 23,5 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 15 minutos. A esto se añadió trietilamina (6,82 mL, 49,0 mmoles), seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar 3-metiloxetano-3-carbaldehído (340 mg, 35 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,45 (s, 3H), 4,47 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,84 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 9,92 (s, 1H).

35

Etapa 2:

El Compuesto h (500 mg, 1,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (14 mL), y a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (2,03 mL, 3,21 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a -78°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota 3-metiloxetano-3-carbaldehído (436 mg, 4,35 mmoles) obtenido en la Etapa 1 a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 428 del título (141 mg, 27 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,27-1,35 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 4,27-4,38 (m, 2H), 4,84-4,98 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 6,47 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H).

50 [Ejemplo 429]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metiloxetan-3-ilcarbonil)-tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 429)

De una manera similar a la del Ejemplo 297, se obtuvo el Compuesto 429 del título (85,0 mg, 61 %) a partir del Compuesto 428 (140 mg, 0,382 mmoles) en lugar del Compuesto 296.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,38 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 4,44 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 5,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 0,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 0,8, 3,6$ Hz, 1H).

[Ejemplo 430] (Referencia)

60

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-metiloxetan-3-il cetona (Compuesto 430)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 430 del título (62,0 mg, 100 %) a partir del Compuesto 429 (85,0 mg, 0,233 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,75 (s, 3H), 4,37 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

[Ejemplo 431]

5

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-piridin-4-carboxamida (Compuesto 431)

El Compuesto 98 (74,0 mg, 0,207 mmoles) se disolvió en THF (1,5 mL), y a esto se añadió una solución de 2 moles/L de bromuro de ciclopentilmagnesio en éter dietílico (0,500 mL, 1,00 mmoles) enfriando con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 431 del título (5,60 mg, 7 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

15
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,62-1,84 (m, 4H), 1,90-2,03 (m, 4H), 3,42-3,48 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 10,16 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.

20 p.f.: 168-181°C.

[Ejemplo 432]

25

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 432)

De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido ciclopentanocarboxílico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 432 del título (251 mg, 17 %) a partir del Compuesto h (1,44 g, 4,17 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

30
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,20-2,10 (m, 8H), 1,51 (s, 9H), 2,96-3,02 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 1,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.

[Ejemplo 433] (Referencia)

35

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclopentil cetona (Compuesto 433)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 433 del título (246 mg, 79 %) a partir del Compuesto 432 (433 mg, 1,20 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

40
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,20-2,10 (m, 8H), 2,96-3,02 (m, 1H), 5,46 (br s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.

[Ejemplo 434]

45

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclo-propanocarboxamida (Compuesto 434)

De una manera similar a la del Ejemplo 385, se obtuvo el Compuesto 434 del título (28,2 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 433 (49,6 mg, 0,189 mmoles) en lugar del Compuesto 384.

50
RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 0,94-1,04 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,46-1,82 (m, 6H), 1,86-1,99 (m, 3H), 3,32-3,41 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 9,83 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331.

p.f.: 182-187°C.

[Ejemplo 435]

55

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-morfolin-4-carboxamida (Compuesto 435)

60
El Compuesto 432 (251 mg, 0,693 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (5 mL), y a esto se añadió morfolina (6,19 mL, 70,9 mmoles), seguido de agitación durante la noche con calentamiento y reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el Compuesto 435 del título (168 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 4H), 3,65-3,73 (m, 4H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 9,23 (br s, 1H).
ESIMS m/z: [M+H]⁺ 376.
p.f.: 108-110°C.

5

[Ejemplo 436] (Referencia)

N-[5-(1-Ciclohexil-1-hidroximetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 436)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 92, mediante la utilización de ciclohexanocarbaldehído en lugar de DMF, se obtuvo el Compuesto 436 del título (173 mg, 46 %) a partir del Compuesto h (3,45 g, 1,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 0,86-1,40 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 1H), 5,21 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,55 (br s, 1H).

15

[Ejemplo 437]

N-[5-(Ciclohexilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 437)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 297, se obtuvo el Compuesto 437 del título (109 mg, 63 %) a partir del Compuesto 436 (173 mg, 0,458 mmoles) en lugar del Compuesto 296.

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,15-1,35 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 1,65-1,95 (m, 6H), 2,85 (tt, J = 3,4, 11,0 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,9, 3,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H).

25 [Ejemplo 438] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclohexil cetona (Compuesto 438)

30 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 438 del título (55,8 mg, 70 %) a partir del Compuesto 437 (109 mg, 0,290 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,10-1,45 (m, 4H), 1,50-1,80 (m, 6H), 2,80-2,95 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,87 (br s, 1H).

35 [Ejemplo 439]

N-[5-(Ciclohexilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-piridin-4-carboxamida (Compuesto 439)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 187, se obtuvo un Compuesto 439 bruto se obtuvo a partir del Compuesto 438 en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 439 bruto se volvió a suspender con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 439 del título (41,6 mg, 55 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,05-1,45 (m, 4H), 1,55-1,90 (m, 6H), 2,86-2,94 (m, 1H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz 1H), 8,02 (dd, J = 1,9, 4,3 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,9, 4,3 Hz, 2H), 13,54 (br s, 1H).

45 p.f.: 197-199°C.

[Ejemplo 440]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxiciclohexilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 440)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 440 del título (149 mg, 18 %) a partir del Compuesto h (500 mg, 2,04 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

55 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,23-2,17 (m, 19H), 3,30-3,36 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7, Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 441] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-metoxiciclohexil cetona (Compuesto 441)

60

De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 441 del título (90,0 mg, 80 %) a partir del Compuesto 440 (149 mg, 0,367 mmoles) en lugar del Compuesto 185.

RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,26-2,02 (m, 8H), 2,70-2,78 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 3H), 5,57-5,60 (m, 2H), 6,52-6,55 (m, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,59-7,60 (m, 1H).

[Ejemplo 442]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxiciclohexilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 442)

5 El Compuesto 441 (579 mg, 1,89 mmoles) se disolvió en THF (9,0 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (931 mg, 7,57 mmoles), hidrocloreto de EDC (1,45 g, 7,57 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,16 g, 7,57 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en 2-propanol para proporcionar el Compuesto 442 del título (664 mg, 85 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,08-2,08 (m, 8H), 2,84-3,01 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 3H), 6,68-6,71 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,89-7,90 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 412.

15 p.f.: 180-187°C.

[Ejemplo 443]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(4-metoxiciclohexilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 443)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 442, mediante la utilización de ácido 4-cianobenzoico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 443 del título (199 mg, 62 %) a partir del Compuesto 441 (226 mg, 0,738 mmoles).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,10-2,17 (m, 9H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 3H), 6,69-6,71 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 13,5 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 436.

p.f.: 105-109°C.

[Ejemplo 444] (Referencia)

30 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-hidroxiciclohexil cetona (Compuesto 444)

Etapa 1:

35 El 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (3,44 g, 20,0 mmoles) se disolvió en DMF (7 mL), y a esto se añadieron imidazol (3,40 g, 50,0 mmoles) y cloruro de terc-butildimetilsililo (3,62 g, 24 mmoles), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar 4-(terc-butildimetilsililo)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (5,73 g, 100 %).

40 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,00-0,03 (m, 6H), 0,85-0,86 (m, 9H), 1,19-1,25 (m, 3H), 1,42-2,26 (m, 10H), 4,05-4,13 (m, 2H).

45 Etapa 2:

El 4-(terc-butildimetilsililo)oxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (5,73 g, 20,0 mmoles) obtenido en la Etapa 1 e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (2,93 g, 30,0 mmoles) se suspendieron en THF (40 mL), y a esto se añadió gota a gota una solución de 2,0 moles/L de cloruro de isopropilmagnesio en THF (30,0 mL, 60,0 mmoles) en una atmósfera de argón a -20°C, seguido de agitación a 0°C durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a la mezcla de reacción para la extracción. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4) para proporcionar 4-(terc-butildimetilsililo)oxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (6,03 g, 100 %).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,00-0,03 (m, 6H), 0,85-0,86 (m, 9H), 1,45-1,97 (m, 10H), 3,14-3,15 (m, 3H), 3,66-3,67 (m, 3H).

Etapa 3:

60 El Compuesto h (690 mg, 2,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (20 mL), y a esto se añadió una solución de 1,57 moles/L de n-butillitio en n-hexano (2,80 mL, 4,40 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a -78°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota 4-(terc-butildimetilsililo)oxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida (1,21 g, 4,00 mmoles) obtenida en la Etapa 2 a la mezcla de reacción,

seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL), seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 444 del título (76,0 mg, 13 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55-2,15 (m, 10H), 5,82-5,92 (m, 2H), 6,52-6,54 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H).

[Ejemplo 445]

15 N-[5-(1,4-Dioxaspiro[4,5]undecan-8-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 445)

Etapa 1:

20 El 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (5,00 g, 29,4 mmoles) se disolvió en tolueno (200 mL), y a esto se añadieron etilenglicol (15 mL) y ácido oxálico (500 mg), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:2) para proporcionar etilo 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de (6,28 g, 99 %).

Etapa 2:

30 El 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (6,28 g, 29,3 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en THF, y a esto se añadió hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (4,30 g, 44,1 mmoles), seguido de agitación. En atmósfera de argón a $-30^\circ C$, se añadió gota a gota una solución de 2,0 moles/L de cloruro de isopropilmagnesio en THF (44,1 mL, 88,2 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a $-5^\circ C$ durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar N-metoxi-N-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (6,61 g, 99 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,51-1,62 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 6H), 2,68-2,71 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 4H).

Etapa 3:

45 El Compuesto h (1,50 g, 4,34 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (30 mL), y a esto se añadió una solución de 1,58 moles/L de n-butil litio en n-hexano (8,58 mL, 13,5 mmoles) en una corriente de argón a $-78^\circ C$, seguido de agitación a $-78^\circ C$ durante 15 minutos. Se añadió gota a gota N-metoxi-N-metil-1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxamida (2,80 g, 12,2 mmoles) obtenida en la Etapa 2 a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 445 del título (1,79 g, 95 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 6H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo 446] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il cetona (Compuesto 446)

60 El Compuesto 445 (500 mg, 1,15 mmoles) se disolvió en éter difenílico (5 mL), seguido de agitación a $170^\circ C$ durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:3) para proporcionar el Compuesto

446 del título (223 mg, 58 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,35-1,73 (m, 8H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (br s, 2H).

5 [Ejemplo 447] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-oxociclohexil cetona (Compuesto 447)

10 El Compuesto 445 (1,00 g, 2,30 mmoles) se disolvió en THF (14 mL), y a esto se añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico (7 mL), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo a ésta una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó en éter dietílico para proporcionar el Compuesto 447 del título (399 mg, 60 %).

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,70-1,79 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,20-2,36 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (br s, 2H).

[Ejemplo 448]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 448)

25 El Compuesto 447 (150 mg, 0,517 mmoles) se disolvió en DMF (2,5 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (191 mg, 1,55 mmoles), hidrocloreuro de EDC (298 mg, 1,55 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (237 mg, 1,55 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en 2-propanol para proporcionar el Compuesto 448 del título (115 mg, 66 %).

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,07-2,60 (m, 8H), 3,36-3,23 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,88 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 396.

p.f.: 206-212°C.

[Ejemplo 449]

35 N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 449)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 448, mediante la utilización de ácido 2-metilisonicotínico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 449 del título (73,0 mg, 43 %) a partir del Compuesto 447 (120 mg, 0,413 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,04-2,60 (m, 8H), 2,66 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 410.

p.f.: 108-115°C.

45 [Ejemplo 450]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 450)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 448, mediante la utilización de ácido furan-2-carboxílico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 450 del título (124 mg, 62 %) a partir del Compuesto 447 (150 mg, 0,517 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,03-2,57 (m, 8H), 3,30-3,39 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,59-7,60 (m, 2H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

55 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

p.f.: 232-235°C.

[Ejemplo 451]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Compuesto 451)

De una manera similar a la del Ejemplo 448, mediante la utilización de ácido 3-metoxibenzoico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 451 del título (72,0 mg, 33 %) a partir del Compuesto 447 (150 mg, 0,517 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,06-2,58 (m, 8H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H).
 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 425.
 p.f.: 176-183°C.

5 [Ejemplo 452]
 4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 452)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 448, mediante la utilización de ácido 4-cianobenzoico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 452 del título (164 mg, 76 %) a partir del Compuesto 447 (150 mg, 0,517 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,06-2,58 (m, 8H), 3,32-3,40 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

15 APCIMS m/z: $[M-H]^-$ 418.
 p.f.: 211-212°C.

[Ejemplo 453]

20 N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 453)

De una manera similar a la del Ejemplo 176, mediante la utilización de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico en lugar de ácido 2-cianobenzoico, se obtuvo el Compuesto 453 del título (350 mg, 35 %) a partir del Compuesto h (1,04 g, 3,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 1,76-1,94 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,68 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

30 [Ejemplo 454] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 454)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 186, se obtuvo el Compuesto 454 del título (212 mg, 72 %) a partir del Compuesto 453 (350 mg, 1,05 mmoles) en lugar del Compuesto 185. RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,52-1,64 (m, 4H), 2,89-3,03 (m, 1H), 3,24 (ddd, J = 3,8, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (br s, 2H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 279.

40 [Ejemplo 455]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 455)

45 El Compuesto 454 (6,95 g, 25,0 mmoles) se disolvió en DMF (100 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (36,9 g, 300 mmoles), hidrocloreto de EDC (57,6 g, 300 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (45,9 g, 300 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en a mixture de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (600 mL) y agua (200 mL), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se recristalizó en etanol para proporcionar el Compuesto 455 del título (4,41 g, 48 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.

50 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,50-1,90 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,56 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 202-209°C.

55 [Ejemplo 456]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 456)

60 El Compuesto 454 (1,67 g, 6,00 mmoles) y DMAP (36,7 mg, 0,300 mmoles) se suspendieron en piridina (24 mL), y a esto se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (1,09 mL, 12,0 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1), seguido de recristalización en etanol para proporcionar el Compuesto 456 del título (1,35 g, 65 %) en forma de un sólido de

color blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,90-1,04 (m, 4H), 1,50-1,76 (m, 4H), 1,92-2,03 (m, 1H), 3,07-3,21 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 13,04 (br s, 1H).

5 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347.

p.f.: 182-183°C.

[Ejemplo 457]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 457)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de benzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 457 del título (151 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

15 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 13,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383.

p.f.: 221-222°C.

20

[Ejemplo 458]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilbenzamida (Compuesto 458)

25 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2-metilbenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 458 del título (159 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

30 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 3,14-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,9, 11,9$ Hz, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,27-7,51 (m, 4H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 13,14 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

p.f.: 204-206°C.

35 [Ejemplo 459]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metilbenzamida (Compuesto 459)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3-metilbenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 459 del título (151 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

45 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,52-1,74 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 3,03-3,16 (m, 1H), 3,34 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,62 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 2H), 7,40 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 13,17 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

p.f.: 197-201°C.

[Ejemplo 460]

50 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metilbenzamida (Compuesto 460)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 4-metilbenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 460 del título (128 mg, 72 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

55 RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 13,18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.

p.f.: 190-192°C.

60 [Ejemplo 461]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Compuesto 461)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2-metoxibenzoilo en lugar de

cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 461 del título (152 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,41 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,3, 8,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 12,47 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

p.f.: 181-184°C.

[Ejemplo 462]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Compuesto 462)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 462 del título (1,91 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 454 (1,67 g, 6,00 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,91 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 13,27 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

p.f.: 198-200°C.

[Ejemplo 463]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metoxibenzamida (Compuesto 463)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 4-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 463 del título (152 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 1,9, 8,9$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 0,5, 3,2$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 0,5, 1,6$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 1,9, 8,9$ Hz), 13,10 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413.

p.f.: 184-188°C.

[Ejemplo 464]

3-(Dimetilamino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 464)

El Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles) se disolvió en DMF (2 mL), y a esto se añadieron ácido 3-(dimetilamino)benzoico (296 mg, 1,80 mmoles), hidrocloreuro de EDC (344 mg, 1,80 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (276 mg, 1,80 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL), seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1), seguido de resuspensión con metanol para proporcionar el Compuesto 464 del título (78,5 mg, 41 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,75 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,35 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,89 (ddd, $J = 2,2, 3,8, 11,6$ Hz, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,99 (ddd, $J = 1,4, 2,7, 8,1$ Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 4H), 7,90 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 13,19 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426.

p.f.: 239-243°C.

[Ejemplo 465]

4-(Dimetilamino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 465)

El Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles) se disolvió en DMF (2 mL), y a esto se añadieron ácido 4-(dimetilamino)benzoico (296 mg, 1,80 mmoles), hidrocloreuro de EDC (344 mg, 1,80 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (276 mg, 1,80 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1), seguido de resuspensión con etanol para proporcionar el Compuesto 465 del título (5,30 mg, 3 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,45 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89

(dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 12,81 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426.
 p.f.: 238-240°C.

5 [Ejemplo 466]

2-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 466)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 466 del título (155 mg, 86 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H) 7,61-7,71 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,23 (br s, 1H).

15 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.
 p.f.: 172-176°C.

[Ejemplo 467]

20 3-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 467)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 467 del título (160 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

25 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,49-7,68 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 13,34 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.
 p.f.: 229-231°C.

30 [Ejemplo 468]

4-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 468)

35 El Compuesto 454 (834 mg, 3,00 mmoles) se disolvió en DMF (12 mL), y a esto se añadieron ácido 4-fluorobenzoico (3,36 g, 24,0 mmoles), hidrocloreto de EDC (4,12 g, 24,0 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,68 g, 24,0 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL) y agua (30 mL), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1), seguido de recristalización en etanol para proporcionar el Compuesto 468 del título (270 mg, 23 %) en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,58-1,78 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 2H), 3,88 (ddd, J = 1,9, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,20-8,26 (m, 2H), 13,27 (br s, 1H).

45 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.
 p.f.: 131-132°C.

[Ejemplo 469]

50 2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 469)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2-clorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 469 del título (140 mg, 75 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

55 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,34 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [³⁵CIM+H]⁺ 417, [³⁷CIM+H]⁺ 419.
 p.f.: 160-162°C.

60 [Ejemplo 470]

3-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 470)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3-clorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 470 del título (131 mg, 70 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

5 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 12,1, 12,1 Hz, 2H), 3,86-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,19-8,20 (m, 1H), 13,36 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [$^{35}C1M+H$] $^+$ 417, [$^{37}C1M+H$] $^+$ 419.
p.f.: 210-212°C.

10 [Ejemplo 471]

4-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 471)

15 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 4-clorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 471 del título (129 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

20 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H), 13,35 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [$^{35}C1M+H$] $^+$ 417, [$^{37}C1M+H$] $^+$ 419.
p.f.: 204-206°C.

[Ejemplo 472]

25 2-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 472)

De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido 2-cianobenzoico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, se obtuvo el Compuesto 472 del título (35,3 mg, 19 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,28-3,38 (m, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80-8,20 (m, 5H), 11,27 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 408.
p.f.: 221-224°C.

35 [Ejemplo 473]

3-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 473)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido 3-cianobenzoico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, se obtuvo el Compuesto 473 del título (166 mg, 90 %) en forma de un sólido de color rosa a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

45 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 1,6, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,91 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 13,47 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 408.
p.f.: 257-260°C.

[Ejemplo 474]

50 4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 474)

De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido 4-cianobenzoico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, se obtuvo el Compuesto 474 del título (35,3 mg, 19 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 13,53 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [M-H] $^-$ 406.
p.f.: 231-234°C.

60 [Ejemplo 475]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(trifluorometoxi)benzamida (Compuesto 475)

El Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles) y DMAP (2,65mg, 0,022 mmoles) se suspendieron en piridina (2 mL), y a esto se añadió cloruro de 2-(trifluorometoxi)benzoilo (202 mg, 0,900 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en etanol para proporcionar el Compuesto 475 del título (111 mg, 53 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,73 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,41 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 467.

p.f.: 131-134°C.

[Ejemplo 476]

15 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-(trifluorometoxi)benzamida (Compuesto 476)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3-(trifluorometoxi)benzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 476 del título (170 mg, 81 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

20 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,12-8,21 (m, 2H), 13,49 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 467.

p.f.: 197-198°C.

25

[Ejemplo 477]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (Compuesto 477)

30 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 477 del título (156 mg, 74 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

35 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 13,39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 467.

p.f.: 177-180°C.

40 [Ejemplo 478]

40

4-(Clorometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 478)

45 El cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (942 mg, 4,99 mmoles) se disolvió en THF (16 mL), y a esto se añadieron el Compuesto 454 (1,11 g, 3,99 mmoles), trietilamina (0,840 mL, 5,98 mmoles) y DMAP (50,0 mg, 0,400 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1), seguido de resuspensión con metanol para proporcionar el Compuesto del 478 título (1,42 g, 83 %) en forma de un sólido de color ocre.

50 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,78 (m, 4H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 13,30 (br s, 1H).

55 APCIMS m/z: $[^{35}C_{10}M+H]^+$ 431, $[^{37}C_{10}M+H]^+$ 433.

[Ejemplo 479]

60 4-(Dimetilaminometil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 479)

El Compuesto 478 (340 mg, 0,789 mmoles) se añadió a una solución de 2 moles/L de dimetilamina en THF (20 mL, 39,5 mmoles), seguido de agitación durante la noche a 60°C. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1), seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico para

proporcionar el Compuesto 479 del título (153 mg, 44 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 13,06 (br s, 1H).

5 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 440.

p.f.: 109-112°C.

[Ejemplo 480]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(piperidinmetil)benzamida (Compuesto 480)

El Compuesto 478 (340 mg, 0,789 mmoles) se suspendió en THF (3 mL), y a esto se añadió piperidina (0,390 ml, 3,95 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 4:1), seguido de resuspensión con éter dietílico para proporcionar el Compuesto 480 del título (262 mg, 69 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,20-1,50 (m, 6H), 1,50-1,80 (m, 6H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 13,07 (br s, 1H).

20 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 480.

p.f.: 160-162°C.

[Ejemplo 481]

25 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(4-hidroxipiperidinmetil)benzamida (Compuesto 481)

De una manera similar a la del Ejemplo 480, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina en lugar de piperidina, el Compuesto 481 del título (380 mg, 97 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 478 (340 mg, 0,789 mmoles).

30 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40-1,50 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 2H), 2,84 (ddd, $J = 3,5, 9,4, 11,3$ Hz, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 1H), 6,63 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H).

35 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 496.

p.f.: 194-195°C.

[Ejemplo 482]

40 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(morfolinometil)benzamida (Compuesto 482)

De una manera similar a la del Ejemplo 480, mediante la utilización de morfolina en lugar de piperidina, se obtuvo el Compuesto 482 del título (322 mg, 85 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 478 (340 mg, 0,789 mmoles).

45 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,38 (t, $J = 4,3$ Hz, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 4,3$ Hz, 4H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 12,67 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 482.

p.f.: 92-96°C.

50 [Ejemplo 483]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,3-dimetoxibenzamida (Compuesto 483)

De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido 2,3-dimetoxibenzoico en lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzoico, el Compuesto 483 del título (158 mg, 79 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,84-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,41 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 12,80 (br s, 1H).

60 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 198-200°C.

[Ejemplo 484]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,4-dimetoxibenzamida (Compuesto 484)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con metanol, se obtuvo el Compuesto 484 del título (156 mg, 78 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,150 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,75 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 3,0, 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,94 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 219-222°C.

[Ejemplo 485]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,5-dimetoxibenzamida (Compuesto 485)

De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido 2,5-dimetoxibenzoico en lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 485 del título (172 mg, 86 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 107-110°C.

[Ejemplo 486]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,6-dimetoxibenzamida (Compuesto 486)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol, éter dietílico y acetato de etilo, se obtuvo el Compuesto 486 del título (91,1 mg, 46 %) en forma de un sólido de color rosa a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,84 -3,92 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,93 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 152-156°C.

[Ejemplo 487]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida (Compuesto 487)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3,4-dimetoxibenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 487 del título (150 mg, 75 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,88-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 289-292°C.

[Ejemplo 488]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,5-dimetoxibenzamida (Compuesto 488)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3,5-dimetoxibenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con metanol, se obtuvo el Compuesto 488 del título (179 mg, 93 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,80-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,25 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 443.

p.f.: 278-280°C.

[Ejemplo 489]

2,3-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 489)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,3-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 489 del título (116 mg, 62 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
- 10 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,57-7,77 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,42 (br s, 1H).
- APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.
p.f.: 154-160°C.

15 [Ejemplo 490]

2,4-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 490)

- 20 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 490 del título (170 mg, 90 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
- RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 13,28 (br s, 1H).
- 25 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.
p.f.: 213-215°C.

[Ejemplo 491]

30 2,5-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 491)

- De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,5-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 491 del título (164 mg, 87 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
- 35 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,58 (m, 2H), 7,68 (ddd, J = 3,0, 5,4, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,37 (br s, 1H).
- APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.
p.f. : 172-174°C.

40

[Ejemplo 492]

2,6-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 492)

- 45 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,6-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 492 del título (120 mg, 69 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
- 50 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,60 (br s, 1H).
- APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 419.
p.f.: 168-170°C.

55 [Ejemplo 493]

3,4-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 493)

- 60 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3,4-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 493 del título (145 mg, 77 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
- RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 1H), 8,24 (ddd, J = 2,2, 7,5, 11,3 Hz, 1H), 13,37 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 419.
p.f.: 208-210°C.

[Ejemplo 494]

5

3,5-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 494)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 3,5-difluorobenzoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 494 del título (165 mg, 88 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

10

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,43 (br s, 1H).

15

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 419.
p.f.: 259-265°C.

[Ejemplo 495]

20

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-5-carboxamida (Compuesto 495)

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido 1,4-benzodioxano-5-carboxílico en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 495 del título (145 mg, 73 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

25

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,52 (br s, 1H).

30

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 441.
p.f.: 188-190°C.

[Ejemplo 496]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Compuesto 496)

35

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 1,3-benzodioxol-5-carbonilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 496 del título (143 mg, 75 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

40

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 1,9, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,07 (br s, 1H).

45

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 427.
p.f.: 194-196°C.

[Ejemplo 497]

45

2,2-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-4-carboxamida

(Compuesto 497)

50

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-4-carbonil en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 497 del título (161 mg, 77 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

55

RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 8,1 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,43 (br s, 1H).

60

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 463.
p.f.: 206-207°C.

[Ejemplo 498]

2,2-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida

(Compuesto 498)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-carbonil en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 498 del título (98,5 mg, 47 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

5 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,33 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 463.
p.f.: 124-129°C.

10 [Ejemplo 499]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 499)

15 Etapa 1:

Se suspendió ácido 2-cloroisonicotínico (707 mg, 4,49 mmoles) en cloruro de tionilo (10 mL), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 2-cloroisonicotinoilo.

20 Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de 2-cloroisonicotinoilo obtenido en la Etapa 1, en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, y cristalización del producto en etanol, se obtuvo el Compuesto 499 del título (90,3 mg, 48 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 8,67 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 13,64 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[^{35}CIM+H]^+$ 418, $[^{37}CIM+H]^+$ 420.
p.f.: 185-186°C.

30 [Ejemplo 500]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 500)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido 2-metilisonicotínico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 500 del título (22,0 mg, 12 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

40 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 13,48 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.
p.f.: 169-173°C.

45 [Ejemplo 501]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 501)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 464, mediante la utilización de ácido nicotínico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, seguido de recristalización en etanol, se obtuvo el Compuesto 501 del título (1,72 g, 75 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 454 (1,67 g, 6,00 mmoles).

55 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,9, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (ddd, J = 2,2, 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 2,2, 4,9 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,50 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.
p.f.: 209-212°C.

[Ejemplo 502]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 502)

60 El Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles) y DMAP (3,0 mg, 0,022 mmoles) se suspendieron en piridina (2 mL), y a esto se añadió cloruro de 6-cloronicotinoilo (158 mg, 0,897 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el

disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se volvió a suspender con etanol para proporcionar el Compuesto 502 del título (138 mg, 73 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,5, 8,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 9,90 (dd, J = 0,5, 2,7 Hz, 1H), 13,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [$^{35}\text{CIM}+\text{H}$] $^+$ 416, [$^{37}\text{CIM}+\text{H}$] $^+$ 418.

p.f.: 233-235°C.

[Ejemplo 503]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinopiridin-5-carboxamida (Compuesto 503)

El Compuesto 502 (100 mg, 0,239 mmoles) se suspendió en 1,4-dioxano (1 mL), y a esto se añadió morfolina (0,063 mL, 0,72 mmoles), seguido de agitación durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se volvió a suspender con etanol para proporcionar el Compuesto 503 del título (109 mg, 97 mmoles) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,60-3,70 (m, 8H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6, Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 12,98 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 469.

p.f.: 166-170°C.

[Ejemplo 504]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-5-carboxamida (Compuesto 504)

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido 6-metilnicotínico (247 mg, 1,80 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, seguido de recristalización en etanol, el Compuesto 504 del título (97,5 mg, 55 %) se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,78 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,32-3,48 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,40 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 398.

p.f.: 209-211°C.

[Ejemplo 505]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(trifluorometil)piridin-5-carboxamida (Compuesto 505)

De una manera similar a la del Ejemplo 464, mediante la utilización de ácido 6-(trifluorometil) nicotínico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, se obtuvo el Compuesto 505 del título (168 mg, 82 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles)

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,4, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 9,39 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 452.

p.f.: 217-222°C.

[Ejemplo 506]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpiridin-3-carboxamida (Compuesto 506)

De una manera similar a la del Ejemplo 464, mediante la utilización de ácido 5-metilnicotínico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 506 del título (147 mg, 82 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,4, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,42 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H] $^+$ 398.

p.f.: 239-243°C.

[Ejemplo 507]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-2-carboxamida (Compuesto 507)

De una manera similar a la del Ejemplo 464, mediante la utilización de ácido picolínico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 507 del título (105 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,53-1,78 (m, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 4,3, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,3, 4,9, 7,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (ddd, J = 1,6, 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,5 Hz, 1H), 8,78 (ddd, J = 1,3, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 12,62 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 384.

p.f.: 185-186°C.

[Ejemplo 508]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpirimidin-5-carboxamida (Compuesto 508)

De una manera similar a la del Ejemplo 228, se obtuvo un Compuesto 508 bruto a partir del Compuesto 454 (200 mg, 0,719 mmoles) en lugar del Compuesto 186. El Compuesto 508 se recristalizó en una mezcla disolvente de etanol y agua para proporcionar el Compuesto 508 del título (118 mg, 41 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,76 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,16-3,30 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (s, 2H), 13,58 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 399.

[Ejemplo 509]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (Compuesto 509)

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido pirazín-2-carboxílico en lugar de ácido isonicotínico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 509 del título (111 mg, 64 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 1,3, 2,4 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 13,18 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

p.f.: 200-205°C.

[Ejemplo 510]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 510)

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido 5-metilpirazín-2-carboxílico en lugar de ácido isonicotínico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 510 del título (118 mg, 66 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 13,07 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 399.

p.f.: 130-131°C.

[Ejemplo 511]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 511)

El Compuesto 454 (556 mg, 2,00 mmoles) y DMAP (24,4 mg, 0,200 mmoles) se suspendieron en piridina (8 mL), y a esto se añadió cloruro de 2-furoilo (0,394 mL, 4,00 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 19:1), seguido de recristalización en etanol para proporcionar el Compuesto 511 del título (491 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,74 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,22 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.

p.f.: 196-198°C.

[Ejemplo 512]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilfuran-2-carboxamida (Compuesto 512)

5 Etapa 1:

El 2-metilfurano (9,02 mL, 100 mmoles) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (12,1 mL, 80,0 mmoles) se disolvieron en THF (200 mL), y a esto se añadió una solución de 1,59 moles/L de n-butil litio en n-hexano (50,3 mL, 80,0 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A -78°C, se añadió gota a gota DMF (31,0 mL, 400 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3) para proporcionar 5-metilfuran-2-carbaldehído (7,46 g, 68 %).
RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 2,42 (s, 3H), 6,23 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 9,51 (s, 1H).

Etapa 2:

El 5-metilfuran-2-carbaldehído (2,20 g, 20,0 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en una mezcla disolvente de 2-metil-2-propanol (150 mL) y agua (40 mL), y a esto se añadieron 2-metil-2-buteno (10,6 mL, 100 mmoles) y dihidrogenofosfato de sodio (2,40 g, 20,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió clorito de sodio al 79 % (8,01 g, 70,0 mmoles) a la mezcla de reacción poco a poco, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 4 moles/L de ácido clorhídrico a la mezcla de reacción para ajustar el pH a 3, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:3) para proporcionar ácido 5-metilfuran-2-carboxílico (606 mg, 24 %).
RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,17 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

30 Etapa 3:

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido 5-metilfuran-2-carboxílico obtenido en la Etapa 2, en lugar de ácido isonicotínico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 512 del título (123 mg, 71 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,84-3,91 (m, 2H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,08 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [M+H]⁺ 387.
p.f.: 209-212°C.

[Ejemplo 513]

45 5-Formil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 513)

De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido 5-formilfuran-2-carboxílico en lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 513 del título (2,43 g, 61 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 454 (2,78 g, 10,0 mmoles).
RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 13,63 (br s, 1H).
APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.

[Ejemplo 514]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-(hidroxiimino)furan-2-carboxamida (Compuesto 514)

El Compuesto 513 (2,40 g, 6,00 mmoles) se suspendió en etanol (24 mL), y a esto se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (438 mg, 6,30 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto 514 del título (2,09 g, 84 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

[Ejemplo 515]

5-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 515)

El Compuesto 514 (2,08 g, 5,00 mmoles) y trietilamina (0,836 mL, 6,00 mmoles) se suspendieron en diclorometano (20 mL), y a esto se añadió cloruro de 2-cloro-1,3-dimetilimidazolinio (2,03 g, 12,0 mmoles) a 0°C. Esto se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a continuación se añadió a esto trietilamina (0,836 mL, 6,00 mmoles), seguido de agitación a 0°C durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 49:1), seguido de

recristalización en una mezcla disolvente (3:1) de etanol y agua para proporcionar el Compuesto 515 del título (1,26 g, 63 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,66 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 222-223°C.

[Ejemplo 516]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 516)

De una manera similar a la del Ejemplo 464, mediante la utilización de ácido furan-3-carboxílico en lugar de ácido 3-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 516 del título (111 mg, 66 %) en forma de un sólido de color rosa pálido a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,53-1,73 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,40 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,65-8,69 (m, 1H), 13,08 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 373.

p.f.: 236-238°C.

[Ejemplo 517]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofen-2-carboxamida (Compuesto 517)

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido tiofeno-2-carboxílico en lugar de ácido isonicotínico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 517 del título (158 mg, 90 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,53-1,77 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,4, 4,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 0,8, 4,9 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 13,35 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

p.f.: 231-232°C.

[Ejemplo 518]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofeno-3-carboxamida (Compuesto 518)

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido tiofeno-3-carboxílico en lugar de ácido isonicotínico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 518 del título (148 mg, 85 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,7, 5,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,3, 2,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,3, 2,7 Hz, 1H), 13,13 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 389.

p.f.: 227-229°C.

[Ejemplo 519]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metilpirazol-4-carboxamida (Compuesto 519)

De una manera similar a la del Ejemplo 499, mediante la utilización de ácido 1-metilpirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 519 del título (67,2 mg, 39 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,2, 4,1, 11,3 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8,

3,5 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,94 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 387.
 p.f.: 243-247°C.

5 [Ejemplo 520]

1-Etil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirazol-4-carboxamida (Compuesto 520)

De una manera similar a la del Ejemplo 499, mediante la utilización de ácido 1-etilpirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 520 del título (74,9 mg, 42 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,41 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,21 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H). 12,93 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.
 p.f.: 170-174°C.

[Ejemplo 521]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-fenilpirazol-4-carboxamida (Compuesto 521)

De una manera similar a la del Ejemplo 499, mediante la utilización de ácido 1-fenilpirazol-4-carboxílico en lugar de ácido 2-cloroisonicotínico, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 521 del título (131 mg, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 13,08 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 449.
 p.f.: 217-220°C.

30 [Ejemplo 522]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]isoxazol-5-carboxamida (Compuesto 522)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de isoxazol-5-carbonilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 522 del título (118 mg, 70 %) en forma de un sólido de color amarillo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,53-1,79 (m, 4H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,78 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 372.

[Ejemplo 523]

45 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetrahidrofuran-2-carboxamida (Compuesto 523)

De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido tetrahidrofuran-2-carboxílico en lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 523 del título (111 mg, 66 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).
 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 1,80-2,20 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,33 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,77-4,02 (m, 4H), 4,58 (dd, J = 5,4, 8,1 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,66 (br s, 1H).
 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 377.
 p.f.: 115-117°C.

[Ejemplo 524]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetrahidrofuran-3-carboxamida (Compuesto 524)

El ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (1,72 mL, 1,8 mmoles), hidrocloreto de EDC (344 mg, 1,80 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (276 mg, 1,80 mmoles) se añadieron al Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se volvió a suspender con éter dietílico para proporcionar el Compuesto 524 del título (142 mg, 84 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 3H), 3,70-4,00 (m, 6H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 12,90 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 164-166°C.

[Ejemplo 525]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(tetrahidropiran-4-il)acetamida (Compuesto 525)

De una manera similar a la del Ejemplo 465, mediante la utilización de ácido tetrahidropiran-4-ilacético en lugar de ácido 4-(dimetilamino)benzoico, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 525 del título (139 mg, 76 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,20-1,40 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 8H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,15-3,30 (m, 1H), 3,33 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,80-3,90 (m, 4H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 12,77 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 405.

p.f.: 206-209°C

[Ejemplo 526]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-fenilacetamida (Compuesto 526)

De una manera similar a la del Ejemplo 511, mediante la utilización de cloruro de fenilacetilo en lugar de cloruro de 2-furoilo, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y hexano, se obtuvo el Compuesto 526 del título (81,4 mg, 46 %) en forma de un sólido de color naranja a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,49-1,75 (m, 4H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,83-3,90 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 13,02 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 397.

p.f.: 140-142°C.

[Ejemplo 527]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-fenilpropanamida (Compuesto 527)

De una manera similar a la del Ejemplo 502, mediante la utilización de cloruro de 3-fenilpropionilo en lugar de cloruro de 6-cloronicotinoilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 527 del título (96,4 mg, 52 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,67 (m, 4H), 2,81 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 2,94 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, $J = 2,4, 10,8, 10,8$ Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H), 7,38 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 12,78 (br s, 1H)

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 411.

p.f.: 161-164°C.

[Ejemplo 528] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-fenilacrilamida (Compuesto 528)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de cinamoilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con metanol, se obtuvo el Compuesto 528 del título (146 mg, 79 %) en forma de un sólido de color naranja pálido a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,80 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 13,04 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 409.

p.f.: 253-256°C.

[Ejemplo 529]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-fenoxiacetamida (Compuesto 529)

De una manera similar a la del Ejemplo 455, mediante la utilización de ácido fenoxiacético en lugar de ácido

isonicotínico, seguido de resuspensión con metanol, se obtuvo el Compuesto 529 del título (140 mg, 75 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,78 (m, 4H), 3,11-3,23 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,05 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 148-150°C.

[Ejemplo 530]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxiacetamida (Compuesto 530)

De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloruro de metoxiacetilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 530 del título (81,2 mg, 51 %) en forma de un sólido de color violeta rojizo a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 12,75 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 351.

p.f.: 148-149°C.

[Ejemplo 531]

2-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 531)

El Compuesto 454 (1,39 g, 5,00 mmoles), trietilamina, (3,06 mL, 22,0 mmoles) y DMAP (61,0 mg, 0,500 mmoles) se suspendieron en THF (30 mL), y a esto se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (1,64 mL, 20,0 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1), seguido de resuspensión con éter dietílico para proporcionar el Compuesto 531 del título (1,59 g, 80 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,65-2,00 (m, 4H), 3,15 (tt, J = 4,3, 10,7 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,00-4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

[Ejemplo 532]

2-Etoxi-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 532)

Se disolvió etóxido de sodio (62,0 mg, 0,900 mmoles) en etanol (2 mL), y a esto se añadió el Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1) y se cristalizó en 2-propanol para proporcionar el Compuesto 532 del título (53,4 mg, 49 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,56 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,7, 4,3, 11,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,70 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 365.

p.f.: 121-126°C.

[Ejemplo 533]

2-(Dimetilamino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 533)

El Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles) se disolvió en THF (2 mL), y a esto se añadió una solución de 2 moles/L de dimetilamina en THF (0,90 mL, 1,80 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo), seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de 2-propanol y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 533 del título (64,1 mg, 10 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 364.

p.f.: 129-130°C.

[Ejemplo 534]

5 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]acetamida (Compuesto 534)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de N-(2-metoxietil)-N-metilamina en lugar de la solución de dimetilamina en THF, se obtuvo el Compuesto 534 del título (78,1 mg, 64 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

10 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,44 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 408.

p.f.: 103-105°C.

15

[Ejemplo 535]

2-[N,N-Bis(2-metoxietil)amino]-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida

20 (Compuesto 535)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de N,N-bis(2-metoxietil)amina en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en 2-propanol, se obtuvo el Compuesto 535 del título (51,0 mg, 38 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,88 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,23 (s, 6H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,49 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 11,55 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 452.

30 [Ejemplo 536]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)acetamida (Compuesto 536)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de pirrolidina (0,076 mL, 0,90 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 536 del título (66,1 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 2,63-2,71 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,0, 12,1 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

40 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 390.

p.f.: 115-117°C.

[Ejemplo 537]

45 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]acetamida (Compuesto 537)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de (R)-2-metoximetilpirrolidina (104 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de 2-propanol y hexano, se obtuvo el Compuesto 537 del título (100 mg, 77 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,45-1,95 (m, 8H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

55 APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 103-104°C.

[Ejemplo 538]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]acetamida (Compuesto 538)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de (S)-2-metoximetilpirrolidina (104 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de 2-

propanol y hexano, se obtuvo el Compuesto 538 del título (92,6 mg, 71 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,45-1,95 (m, 8H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,48 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

p.f.: 102-103°C.

[Ejemplo 539]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]acetamida (Compuesto 539)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 3-(dimetilamino)pirrolidina (103 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter dietílico, el se obtuvo Compuesto 539 del título (73,9 mg, 57 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,15 (m, 6H), 2,26 (m, 6H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,55-2,80 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 4H), 4,00-4,09 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

[Ejemplo 540]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(isoindolin-2-il)acetamida (Compuesto 540)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de isoindolina (110 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 540 del título (87,2 mg, 66 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 3,5, 11,3 Hz, 2H), 4,16 (s, 4H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.

[Ejemplo 541]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(tiazolidin-3-il)acetamida (Compuesto 541)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de tiazolidina (0,071 mL, 0,90 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, el Compuesto 541 del título (70,7 mg, 58 %) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 3,0, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 10,71 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.

[Compuesto 542]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-piperidinacetamida (Compuesto 542)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de piperidina (0,09 mL, 0,9 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, el Compuesto 542 del título (78,5 mg, 65 %) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,35-1,45 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 8H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,30-3,50 (m, 6H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,6 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.

p.f.: 146-147°C.

[Ejemplo 543]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidin)acetamida (Compuesto 543)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-hidroxipiperidina (92 mg, 0,90 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 543 del título (79,2 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

5 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,30-1,50 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 6H), 2,28 (ddd, J = 2,4, 9,7, 12,1 Hz, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

p.f.: 178-180°C.

10

[Ejemplo 544]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroxipiperidin)acetamida (Compuesto 544)

15 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 3-hidroxipiperidina en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter diisopropílico, se obtuvo el Compuesto 544 del título (78,5 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

20 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 8H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,03 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

[Ejemplo 545]

25 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxipiperidin)acetamida (Compuesto 545)

30 El Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles) e hidrocloreto de 4-metoxipiperidina (139 mg, 0,900 mmoles) se suspendieron en THF (4 mL), y a esto se añadió gota a gota trietilamina (0,140 mL, 0,990 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 49:1), seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de éter diisopropílico y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 545 del título (96,0 mg, 74 %) en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40-1,85 (m, 8H), 2,32 (ddd, J = 2,7, 9,2, 11,6 Hz, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 109-111°C.

[Ejemplo 546]

40

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidin)acetamida (Compuesto 546)

45 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-hidroxi-4-metilpiperidina en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter diisopropílico, se obtuvo el Compuesto 546 del título (105 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

50 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,11 (s, 3H), 1,45-1,75 (m, 8H), 2,50-2,55 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,7, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

p.f.: 151-153°C.

[Ejemplo 547]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroxi-4-metilpiperidin)acetamida (Compuesto 547)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 3-hidroxi-4-metilpiperidina (104 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter diisopropílico, se obtuvo el Compuesto 547 del título (79,8 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

60 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,60-2,00 (m, 9H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,18-2,38 (m, 1H); 2,71-2,91 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 3,0, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,50-3,64 (m, 2H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

[Ejemplo 548]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxiacetamida) (Compuesto 548)

5 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-hidroxiacetamida (104 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 548 del título (104 mg, 80 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,30-1,60 (m, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,31 (ddd, J = 2,4, 11,9, 11,9 Hz, 2H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 3,0, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 3,0, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 434.

[Ejemplo 549]

15 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidroxiacetamida)]piperidin] (Compuesto 549)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-(2-hidroxiacetamida)piperidina (130 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 549 del título (121 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,22 (s, 6H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,70-2,00 (m, 6H), 2,26 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 462.

[Ejemplo 550]

30 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidroxiacetamida)]piperidin] (Compuesto 550)

35 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-(2-hidroxiacetamida)piperidina (142 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 550 del título (108 mg, 76 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles). RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,26 (s, 6H), 1,40-1,70 (m, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,42-3,54 (m, 3H), 3,99-4,09 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 476.

[Ejemplo 551]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(1-pirrolidinil)]piperidin] (Compuesto 551)

45 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-(1-pirrolidinil)piperidina (140 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 551 del título (55,1 mg, 39 %) en forma de un sólido de color naranja pálido a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

50 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,30-1,75 (m, 12H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 8H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H).
ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 473.
p.f.: 183-184°C.

[Ejemplo 552]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-piperidin]piperidin] (Compuesto 552)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-piperidin]piperidina (152 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 552 del título (82,7 mg, 57 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,30-1,75 (m, 12H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 487.
p.f.: 177-179°C.

[Ejemplo 553]

5 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidin)acetamida (Compuesto 553)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-morfolinopiperidina (153 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 553 del título (109 mg, 75 %) en forma de un sólido de color verde amarillento pálido a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

10 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,30-1,55 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 6H), 2,05-2,30 (m, 3H), 2,44 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 2,90 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,56 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H).

15 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 489.
p.f.: 193-195°C.

[Ejemplo 554]

20 2-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 554)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (0,240 mL, 1,80 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dimetílico, se obtuvo el Compuesto 554 del título (122 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

25 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,52-1,75 (m, 8H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,86-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

30 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 462.
p.f.: 186-187°C

[Ejemplo 555]

35 2-(4-Cianopiperidin)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 555)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-cianopiperidina (99,0 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 555 del título (88,9 mg, 69 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

40 RMN H¹ (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,59 (br s, 1H).

45 APCIMS m/z: [M+H]⁺ 429.

[Ejemplo 556]

2-(4,4-Difluoropiperidin)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 556)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 545, mediante la utilización de hidrocloreto de 4,4-difluoropiperidina (142 mg, 0,900 mmoles) en lugar de hidrocloreto de 4-metoxipiperidina, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 556 del título (104 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

55 RMN H¹ (CDCl₃, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,00-2,20 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,47 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 10,43 (br s, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 440.

[Ejemplo 557]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)acetamida (Compuesto 557)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,825 mL, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de

etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 557 del título (63,0 mg, 52 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,73-2,77 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.

[Ejemplo 558]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 558)

El Compuesto 454 (13,9 g, 50,0 mmoles) y trietilamina (15,3 mL, 110 mmoles) se suspendieron en THF (200 mL), y a esto se añadió gota a gota una solución (50 mL) de bromuro de bromoacetilo (8,80 mL, 100 mmoles) en THF a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A 0°C, se añadió una solución (100 mL) de bromuro de bromoacetilo (17,6 mL, 200 mmoles) en THF a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A 0°C, se añadió gota a gota una solución (100 mL) de morfolina (61,2 mL, 700 mmoles) y trietilamina (97,6 mL, 700 mmoles) en THF a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de agua (500 mL) y acetato de etilo (500 mL), seguido de filtración, y el producto filtrado resultante se sometió a separación líquido-líquido. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3), seguido de recristalización en etanol para proporcionar el Compuesto 558 del título (8,17 g, 40 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,60 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,87 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 12,63 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.

p.f.: 110-104°C.

[Ejemplo 559]

2-(cis-,2,6-Dimetilmorfolino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 559)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de cis-2,6-dimetilmorfolina (0,110 mL, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 559 del título (76,7 mg, 59 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,18 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 3,0, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 3,0, 4,0, 11,3$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H), 10,45 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

[Ejemplo 560]

2-[4-(terc-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 560)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (504 mg, 2,70 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, se obtuvo el Compuesto 560 del título (428 mg, 94 %) a partir del Compuesto 531 (360 mg, 504 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,44 (s, 9H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,57 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,53 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H), 10,46 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505.

[Ejemplo 561]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-piperazinil)acetamida (Compuesto 561)

El Compuesto 560 (428 mg, 0,849 mmoles) se disolvió en diclorometano (3 mL), y a esto se añadió ácido trifluoroacético (3 mL) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se volvió a suspender con éter dietílico para proporcionar el Compuesto 561 del título (263 mg, 77 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,74-2,80 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,35-3,45 (m, 8H), 3,87 (ddd, $J = 2,2, 4,3, 11,1$ Hz, 2H), 6,67 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.

[Ejemplo 562]

10 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 562)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-metilpiperazina (0,100 mL, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 562 del título (43,4 mg, 35 %) en forma de un sólido de color naranja pálido a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,40-1,75 (m, 4H), 2,30-2,45 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,34-3,50 (m, 8H), 3,87 (ddd, $J = 2,2, 12,1, 12,1$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.

p.f.: 106-112°C.

[Ejemplo 563]

25 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 563)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-isopropilpiperazina (115 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 563 del título (85,5 mg, 64 %) en forma de un sólido de color gris a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 9H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.

[Ejemplo 564]

40 2-[4-(Etoxicarbonil)piperazin-1-il]-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 564)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-etoxicarbonilpiperazina (0,266 mL, 18,0 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en etanol, se obtuvo el Compuesto 564 del título (58,7 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,59 (dd, $J = 7,5, 7,8$ Hz, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,48 (ddd, $J = 3,0, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,59 (dd, $J = 7,5, 7,8$ Hz, 4H), 4,04 (ddd, $J = 3,0, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,5, 3,8$ Hz, 1H), 10,44 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[Ejemplo 565]

50 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 565)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazina (143 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de éter diisopropílico y hexano, se obtuvo el Compuesto 565 del título (112 mg, 78 %) en forma de un sólido de color naranja pálido a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,07 (s, 6H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,48-2,58 (m, 4H), 3,10-3,40 (m, 10H), 3,38 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

p.f.: 106-108°C.

[Ejemplo 566]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-metoxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]acetamida
(Compuesto 566)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazina (155 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de éter diisopropílico y hexano, se obtuvo el Compuesto 566 del título (66,5 mg, 45 %) en forma de un sólido de color naranja pálido a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,08 (s, 6H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,51-2,53 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 3H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 491.

p.f.: 105-107°C

[Ejemplo 567]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-{4-[(1-metoxiciclopropil)metil]piperazin-1-il}acetamida
(Compuesto 567)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-[(1-metoxiciclopropil)metil]piperazina (154 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 567 del título (56,0 mg, 38 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,40-0,44 (m, 2H), 0,65-0,69 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,49-2,55 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 489.

p.f.: 155-157°C.

[Ejemplo 568]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(7R,8aS)-7-metoxioctahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-il]acetamida (Compuesto 568)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de (7R,8aS)-7-metoxioctahidropirrol[1,2-a]pirazina (141 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 568 del título (63,2 mg, 44 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40-1,80 (m, 7H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,70-2,97 (m, 4H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 475.

[Ejemplo 569]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(7S,8aS)-7-hidroxiocetahidropirrol[1,2-a]pirazin-2-il]acetamida (Compuesto 569)

El Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles) se disolvió en THF (2 mL), y a esto se añadió (7S,8aS)-7-(tetrahidropiran-2-il)oxioctahidropirrol[1,2-a]pirazina (204 mg, 0,900 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en etanol (3 mL), y a esto se añadió 2 moles/L ácido clorhídrico (3 mL), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se vertió en agua. A esto se añadió una solución de 2 moles/L de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 8, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 23:2), seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico para proporcionar el Compuesto 569 del título (46,5 mg, 34 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 461.

[Ejemplo 570]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[octahidropirazin[2,1-c][1,4]tiazin-8-il]acetamida (Compuesto 570)

5 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de octahidropirazin[2,1-c][1,4]tiazina (143 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 570 del título (113 mg, 79 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,05-2,40 (m, 6H), 2,55-2,80 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 5H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,60 (br s, 1H).

10 APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[Ejemplo 571]

15 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 571)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-(tetrahidropiran-4-il)piperazina (154 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 571 del título (79,8 mg, 54 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-2,00 (m, 6H), 2,75-2,85 (m, 45H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,36-3,54 (m, 6H), 4,00-4,10 (m, 8H), 6,58 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

25 [Ejemplo 572]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-oxooctahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)acetamida (Compuesto 572)

30 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 4-oxooctahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazina (141 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en etanol, se obtuvo el Compuesto 572 del título (127 mg, 89 %) en forma de un sólido de color rosa pálido a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

35 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,29 (dd, J = 11,0, 11,0 Hz, 1H), 2,41 (ddd, J = 3,6, 11,0, 11,0 Hz, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,7, 11,0, 11,0 Hz, 2H), 3,55 (dd, J = 7,0, 11,0 Hz, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 3H), 4,18 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,66 (dd, J = 2,7, 11,9 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 10,35 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

40 [Ejemplo 573]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(octahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)acetamida (Compuesto 573)

45 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de octahidropirazin[2,1-c][1,4]oxazina (128 mg, 9,00 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en etanol, se obtuvo el Compuesto 573 del título (75,8 mg, 55 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

50 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,11 (dd, J = 13,2, 13,2 Hz, 1H), 2,35-2,85 (m, 8H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,23 (dd, J = 13,2, 13,2 Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,88 (dd, J = 3,5, 11,1 Hz, 1H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 10,46 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[Ejemplo 574]

55 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-metil-2-oxopiperazin-4-il)acetamida (Compuesto 574)

60 De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-metil-2-oxopiperazina (103 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 574 del título (86,1 mg, 66 %) en forma de un sólido de color pardo a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,92 (dd, J = 5,1, 5,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,45 (dd, J = 5,1, 5,6 Hz, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 10,40 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 433.

[Ejemplo 575]

5 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,4-perhidroxazepin-4-il)acetamida (Compuesto 575)

De una manera similar a la del Ejemplo 545, mediante la utilización de hidrocloreto de 1,4-perhidroxazepina (125 mg, 0,900 mmoles) en lugar de hidrocloreto de 4-metoxipiperidina, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 575 del título (83,5 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 6H), 2,86-2,93 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,48 (ddd, J = 2,7, 11,1, 11,1 Hz, 2H), 3,75-3,87 (m, 4H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 3,7, 11,1 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 420.

[Ejemplo 576]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamida (Compuesto 576)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-metil-1,4-diazepan (143 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 576 del título (50,3 mg, 39 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 433.

p.f.: 94-96°C.

[Ejemplo 577]

30 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(adamantan-1-ilamino)acetamida (Compuesto 577)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-adamantilamina (136 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 577 del título (92,6 mg, 66 %) en forma de un sólido de color pardo claro a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 16H), 2,00-2,05 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,4, 4,0, 12,1 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 470.

p.f.: 168-170°C.

[Ejemplo 578]

45 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroxiadamantan-1-ilamino)acetamida (Compuesto 578)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 1-amino-3-hidroxiadamantano (151 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de resuspensión con éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 578 del título (102 mg, 70 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,25-1,75 (m, 16H), 2,10-2,15 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,84-3,90 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 486.

p.f.: 176-178°C.

[Ejemplo 579]

60 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-imidazolil)acetamida (Compuesto 579)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de imidazol (62,0 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 579 del título (43,2 mg, 37 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (s,

1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

[Ejemplo 580]

5 N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(2-metilimidazol-1-il)acetamida (Compuesto 580)

De una manera similar a la del Ejemplo 533, mediante la utilización de 2-metilimidazol (74,0 mg, 0,900 mmoles) en lugar de la solución de dimetilamina en THF, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y éter dietílico, se obtuvo el Compuesto 580 del título (9,1 mg, 8 %) a partir del Compuesto 531 (120 mg, 0,300 mmoles).

10 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,45 (ddd, J = 2,7, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 4,00-4,05 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

15 [Ejemplo 581]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de etilo (Compuesto 581)

20 De una manera similar a la del Ejemplo 456, mediante la utilización de cloroformiato de etilo en lugar de cloruro de ciclopropanocarbonilo, se obtuvo el Compuesto 581 del título (73,6 mg, 47 %) a partir del Compuesto 454 (125 mg, 0,450 mmoles).

25 RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,76 (m, 4H), 3,05-3,18 (m, 1H), 3,22-3,40 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 4,25 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,39 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 351.

p.f.: 152-153°C.

30 [Ejemplo 582]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metiltetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 582)

Etapa 1:

35 El tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo (2,88 g, 20,0 mmoles) se disolvió en THF (100 mL), y a esto se añadió una solución de 2,0 moles/L de diisopropilamido de litio en THF (22,0 ml, 44,0 mmoles) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (4,98 ml, 40,0 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar metil 4-metiltetrahidropiran-4-carboxilato de (1,93 g, 61 %).

40 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,20 (s, 3H), 1,42-1,52 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,73-3,81 (m, 2H).

45 Etapa 2:

50 De una manera similar a la del Etapa 2 del Ejemplo 445, se obtuvo N-metoxi-4,N-dimetiltetrahidropiran-4-carboxamida (886 mg, 32 %) a partir de 4-metiltetrahidropiran-4-carboxilato de metilo (2,32 g, 14,6 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar de 1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo.

Etapa 3:

55 El Compuesto h (817 mg, 2,37 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en THF (17 mL), y a esto se añadió una solución de 1,57 moles/L de n-butil litio en n-hexano (3,32 mL, 5,21 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a -78°C durante 15 minutos. Se añadió gota a gota la N-metoxi-4,N-dimetiltetrahidropiran-4-carboxamida (886 mg, 4,73 mmoles) obtenida en la Etapa 2 a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 582 del título (449 mg, 48 %).

60 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 2H), 3,55-3,71 (m, 4H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz,

1H), 7,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 583] (Referencia)

5 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-ilo 4-metiltetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 583)

El Compuesto 582 (210 mg, 0,535 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 583 del título (156 mg, 100 %).

15 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,25 (s, 3H), 1,48-1,54 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 3,30-3,62 (m, 4H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (br s, 2H).

[Ejemplo 584]

20 N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxitetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 584)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido 4-metoxitetrahidrofurano-4-carboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 584 del título (167 mg, 20 %) a partir del Compuesto h (690 mg, 2,00 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 1,93-2,11 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,76-3,79 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo 585] (Referencia)

30 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-metoxitetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 585)

De una manera similar a la del Ejemplo 583, se obtuvo el Compuesto 585 del título (124 mg, 98 %) a partir del Compuesto 584 (167 mg, 0,409 mmoles) en lugar del Compuesto 582.

35 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,85-2,09 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 4H), 5,64 (br s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

[Ejemplo 586] (Referencia)

40 terc-Butilo N-[4-(2-furil)-5-[1-hidroxi-1-(tetrahidrotiopiran-4-il)metil]tiazol-2-il]carbamato de (Compuesto 586)

De una manera similar a la del Ejemplo 92, mediante la utilización de tetrahidrotiopiran-4-carbaldehído en lugar de DMF, se obtuvo el Compuesto 586 del título (2,17 g, 65 %) a partir del Compuesto h (2,92 g, 8,45 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8.

45 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 1,66-1,86 (m, 4H), 2,50-2,67 (m, 5H), 5,26-5,29 (m, 1H), 6,45 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 587]

50 terc-Butilo N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de (Compuesto 587)

De una manera similar a la del Ejemplo 297, se obtuvo el Compuesto 587 del título (444 mg, 66 %) a partir del Compuesto 586 (680 mg, 1,71 mmoles) en lugar del Compuesto 296.

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,42 (s, 9H), 1,95-2,26 (m, 4H), 2,69-2,94 (m, 5H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (d, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 588] (Referencia)

60 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidrotiopiran-4-il cetona (Compuesto 588)

De una manera similar a la del Ejemplo 583, se obtuvo el Compuesto 588 del título (241 mg, 62 %) a partir del Compuesto 587 (497 mg, 1,26 mmoles) en lugar del Compuesto 582.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,84-1,93 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 5H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

[Ejemplo 589]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 589)

El Compuesto 588 (120 mg, 0,408 mmoles) se disolvió en DMF (2 mL), y a esto se añadieron ácido isonicotínico (150 mg, 1,22 mmoles), hidrocloreuro de EDC (234 mg, 1,22 mmoles) y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (187 mg, 1,22 mmoles), seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó en 2-propanol para proporcionar el Compuesto 589 del título (106 mg, 65 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,88-2,05 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,68-2,84 (m, 4H), 2,94-3,03 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,71-7,48 (m, 3H), 8,85 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 10,6 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M-H}]^-$ 398.

p.f.: 203-210°C.

[Ejemplo 590]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-5-carboxamida (Compuesto 590)

De una manera similar a la del Ejemplo 228, se obtuvo el Compuesto 590 del título (40,0 mg, 28 %) a partir del Compuesto 588 (100 mg, 0,340 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,65-1,69 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,04-3,20 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (s, 2H).

APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 415.

p.f.: 238-240°C.

[Ejemplo 591]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxotetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 591)

El Compuesto 587 (500 mg, 1,27 mmoles) se disolvió en cloroformo (13 mL), y a esto se añadió ácido m-cloropenbenzoico (219 mg, 1,27 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 591 del título (359 mg, 69 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,51 (s, 9H), 1,93-2,09 (m, 2H), 2,41-2,76 (m, 4H), 3,08-3,30 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo 592] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-oxotetrahidrotiopiran-4-il cetona (Compuesto 592)

De una manera similar a la del Ejemplo 583, se obtuvo el Compuesto 592 del título (234 mg, 86 %) a partir del Compuesto 591 (359 mg, 0,874 mmoles) en lugar del Compuesto 582.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,62-1,75 (m, 2H), 2,01-2,26 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 2H), 2,85-3,24 (m, 3H), 6,64-6,67 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H).

[Ejemplo 593]

N-[4-(2-Furil)-5-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 593)

De una manera similar a la del Ejemplo 591, mediante la utilización de ácido m-cloropenbenzoico (870 mg, 5,04 mmoles), se obtuvo el Compuesto 593 del título (242 mg, 22 %) a partir del Compuesto 587 (995 mg, 2,52 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,51 (s, 9H), 2,29-2,48 (m, 4H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 594] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il cetona (Compuesto 594)

De una manera similar a la del Ejemplo 583, se obtuvo el Compuesto 594 del título (167 mg, 90 %) a partir del Compuesto 593 (242 mg, 0,567 mmoles) en lugar del Compuesto 582.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,96-2,15 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 5H), 6,66 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 595] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(1-hidroxi-2-feniletil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 595)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 1,03 moles/L de cloruro de bencilmagnesio en THF (2,60 mL, 2,68 mmoles) en lugar de bromuro de fenilmagnesio, se obtuvo el Compuesto 595 del título (255 mg, 100 %) a partir del Compuesto 92 (194 mg, 0,660 mmoles) en lugar del Compuesto 98.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 2,44-2,46 (m, 1H), 2,92 (s, 1H), 6,46 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,01-7,40 (m, 7H), 8,95 (br s, 1H).
 10 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

[Ejemplo 596] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-fenilacetiltiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 596)

- 15 De una manera similar a la del Ejemplo 297, se obtuvo el Compuesto 596 del título (130 mg, 51 %) a partir del Compuesto 595 (255 mg, 0,66 mmoles) en lugar del Compuesto 296.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 4,13 (s, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 8,60 (brs, 1H).
 20 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 385.

[Ejemplo 597] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il bencil cetona (Compuesto 597)

- 25 De una manera similar a la del Ejemplo 583, se obtuvo el Compuesto 597 del título (91,2 mg, 97 %) a partir del Compuesto 596 (126 mg, 0,330 mmoles) en lugar del Compuesto 582.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 4,01 (s, 2H), 5,68 (br s, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,7$ Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,18-7,35 (m, 5H), 7,55 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 0,7$ Hz, 3,6 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 285.
 30

[Ejemplo 598] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-[1-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etil]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 598)

- 35 De una manera similar a la del Ejemplo 99, mediante la utilización de una solución de 0,25 moles/L de cloruro de (2-metoxi)bencilmagnesio en THF (25,0 mL, 6,25 mmoles) en lugar de bromuro de fenilmagnesio, se obtuvo el Compuesto 598 del título (716 mg, 100 %) a partir del Compuesto 92 (506 mg, 1,72 mmoles) en lugar del Compuesto 98.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 3,75 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 5,65 (brs, 1H), 6,46 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 0,7$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,75-7,00 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 2H), 7,46 (dd, $J = 0,7$ Hz, 3,5 Hz, 1H), 8,45 (br s, 1H).
 40 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 417.

[Ejemplo 599] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-[2-(2-metoxifenil)acetil]tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 599)

- 45 De una manera similar a la del Ejemplo 297, se obtuvo el Compuesto 599 del título (218 mg, 31 %) a partir del Compuesto 598 (716 mg, 1,72 mmoles) en lugar del Compuesto 296.
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,54 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 1,1$ Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (ddd, $J = 1,1$ Hz, 7,3 Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 1,6$ Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 1,6$ Hz, 7,4 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 0,7$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 0,7$ Hz, 3,7 Hz, 1H), 8,58 (brs, 1H).
 50 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 415.

[Ejemplo 600] (Referencia)

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxibencil cetona (Compuesto 600)

- 55 De una manera similar a la del Ejemplo 583, se obtuvo el Compuesto 600 del título (162 mg, 98 %) a partir del Compuesto 599 (218 mg, 0,527 mmoles) en lugar del Compuesto 582. RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,77 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 5,51 (brs, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,10-7,29 (m, 2H), 7,59 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H).
 60 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 315.

[Ejemplo 601] (Referencia)

N-[4-(5-Metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 601)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto aa (46,1 mg, 0,179 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27 en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 601 del título (31,1 mg, 48 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,23 (s, 3H), 6,21 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 7,51 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

p.f.: 274-276°C.

[Ejemplo 602] (Referencia)

N-[4-(3-Metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 602)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto ab (106 mg, 0,413 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28 en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 602 del título (61,1 mg, 41 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,99 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 8,57 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 6,1 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 363.

p.f.: 254-257°C.

[Ejemplo 603] (Referencia)

N-[4-(3-Fenilfuran-2-il)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 603)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto ac (22,5 mg, 0,070 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 29 en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 603 del título (14,5 mg, 49 %).

RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 6,70 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 5H), 7,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,32-8,35 (m, 2H), 8,65-8,72 (m, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 425.

p.f.: 190-192°C.

[Ejemplo 604] (Referencia)

N-{5-(4-Piridil)-4-[3-(4-piridil)furan-2-il]tiazol-2-il}piridin-4-carboxamida (Compuesto 604)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto ad (35,2 mg, 0,110 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 30 en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 604 del título (9,90 mg, 21 %).

RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 6,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 1,3, 4,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 1,3, 4,8 Hz, 2H), 8,34-8,37 (m, 4H), 8,78 (d, J = 4,8 Hz, 2H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 426.

[Ejemplo 605] (Referencia)

N-[4-(3-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 605)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto ae (109 mg, 0,450 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 31 en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 605 del título (155 mg, 99 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,43 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 1,5, 2,0 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,31 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 349.

p.f.: 251-254°C.

[Ejemplo 606]

terc-Butilo N-[4-(3-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de (Compuesto 606)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización del Compuesto af (508 mg, 1,47 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 en lugar del Compuesto h, se obtuvo el Compuesto 606 del título (310 mg,

57 %).

[Ejemplo 607] (Referencia)

5 2-Amino-4-(3-furil)tiazol-5-il 2-piridil cetona (Compuesto 607)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, mediante la utilización del Compuesto 606 (331 mg, 0,892 mmoles) en lugar del Compuesto 185, se obtuvo el Compuesto 607 del título (199 mg, 88 %).

10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 5,66 (br s, 2H), 7,07 (dd, $J = 0,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 1H), 8,16-8,22 (m, 1H), 8,64-8,67 (m, 1H), 8,72-8,73 (m, 1H).

[Ejemplo 608]

15 N-[4-(3-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 608)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto 607 (87,4 mg, 0,322 mmoles) en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 608 del título (96,8 mg, 80 %).

20 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 7,07-7,08 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,07-8,17 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 8,82-8,86 (m, 3H), 13,4 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 377.

p.f.: 264-266°C.

[Ejemplo 609]

25 N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 609)

De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de ácido tetrahidropiran-4-carboxílico en lugar de ácido picolínico, se obtuvo el Compuesto 609 del título (2,66 g, 66 %) a partir del Compuesto af (3,68 g, 10,7 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 32 en lugar del Compuesto h.

30 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 1,76-1,97 (m, 4H), 3,09 (tt, $J = 4,0, 11,0$ Hz, 1H), 3,49 (ddd, $J = 2,6, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,06 (ddd, $J = 2,6, 4,0, 11,4$ Hz, 2H), 7,01 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,5, 1,8$ Hz, 1H), 8,69 (dd, $J = 0,7, 1,5$ Hz, 1H), 9,24 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 379.

35 [Ejemplo 610] (Referencia)

2-Amino-4-(3-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 610)

40 De una manera similar a la del Ejemplo 186, mediante la utilización del Compuesto 609 (1,92 g, 5,07 mmoles) en lugar del Compuesto 185, se obtuvo el Compuesto 610 del título (1,41 g, 99 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,69-1,95 (m, 4H), 2,88 (tt, $J = 3,9, 11,0$ Hz, 1H), 3,41 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 4,02 (ddd, $J = 2,4, 4,2, 11,6$ Hz, 2H), 5,34 (br s, 2H), 6,95 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 1,8$ Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 0,7, 1,6$ Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 279.

45

[Ejemplo 611]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 611)

50 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido ciclopropanocarboxílico en lugar de ácido isonicotínico, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y agua, se obtuvo el Compuesto 611 del título (98,6 mg, 66 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 610 (150 mg, 0,435 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 0,90-1,00 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,76-1,98 (m, 4H), 3,08 (tt, $J = 4,4, 10,6$ Hz, 1H), 3,48 (ddd, $J = 2,6, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 2,6, 4,0, 11,4$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,5, 1,8$ Hz, 1H), 8,66 (dd, $J = 0,7, 1,5$ Hz, 1H), 10,11 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 347.

p.f.: 231-232°C.

60 [Ejemplo 612]

2-Cloro-N-[4-(3-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 612)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 6-cloronicotinoilo en lugar de

cloruro de acetilo, seguido de resuspensión con etanol, se obtuvo el Compuesto 612 del título (110 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 610 (100 mg, 0,359 mmoles) en lugar del Compuesto 186. RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,74-2,00 (m, 4H), 3,13 (tt, J = 4,2, 10,6 Hz, 1H), 3,50 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,04 (ddd, J = 2,8, 4,3, 11,4 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,7, 8,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 2,5, 8,4 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,95 (dd, J = 0,7, 2,5 Hz, 1H). APCIMS m/z: [$^{35}C_{10}H_{11}N_2$] $^+$ 416, [$^{37}C_{10}H_{11}N_2$] $^+$ 418. p.f.: 237-239°C.

[Ejemplo 613]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpiridin-3-carboxamida (Compuesto 613)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 5-metilnicotínico en lugar de ácido isonicotínico, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y agua, se obtuvo el Compuesto 613 del título (46,5 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 610 (59,8 mg, 0,215 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,15 (tt, J = 4,0, 10,6 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,7, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,06 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,4 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 8,06-8,10 (m, 1H), 8,66 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H). APCIMS m/z: [$M+H$] $^+$ 398. p.f.: 244-246°C.

[Ejemplo 614]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-5-carboxamida (Compuesto 614)

De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización de ácido 6-metilnicotínico (290 mg, 2,11 mmoles) en lugar de ácido isonicotínico, se obtuvo el Compuesto 614 del título (120 mg, 87 %) a partir del Compuesto 610 (96,0 mg, 0,345 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,56-1,78 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 0,8, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 1,0, 1,5 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 0,8, 1,0 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,30 (br s, 1H). ESIMS m/z: [$M+H$] $^+$ 398. p.f.: 217-219°C.

[Ejemplo 615]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 615)

El Compuesto 610 (100 mg, 0,359 mmoles) se disolvió en DMF (3 mL), y a esto se añadieron hidrócloruro de ácido 2-metilisonicotínico (249 mg, 1,44 mmoles), hidrócloruro de EDC (558 mg, 2,91 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (463 mg, 3,02 mmoles) y trietilamina (0,400 mL, 2,87 mmoles), seguido de agitación durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1), seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y agua para proporcionar el Compuesto 615 del título (73,1 mg, 51 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,76-2,01 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 3,15 (tt, J = 4,0, 10,6 Hz, 1H), 3,52 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,6, 1,8 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 8,67 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,74 (br s, 1H). APCIMS m/z: [$M-H$] $^-$ 396. p.f.: 202-204°C.

[Ejemplo 616]

2-Cloro-N-[4-(3-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 616)

El Compuesto 610 (100 mg, 0,359 mmoles) se disolvió en piridina (3 mL), y a esto se añadieron cloruro de 6-cloroisonicotinoilo (560 mg, 3,18 mmoles) y DMAP (4,40 mg, 0,0360 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1), seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y agua para proporcionar el Compuesto 616 del título (54,5

mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 3,14 (tt, $J = 4,0, 10,8$ Hz, 1H), 3,53 (ddd, $J = 2,5, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 4,07 (ddd, $J = 2,5, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,99 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,6, 5,1$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 0,7, 1,6$ Hz, 1H), 8,65 (dd, $J = 0,6, 1,6$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 0,6, 5,1$ Hz, 1H), 9,73 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[^{35}CIM-H]^-$ 416, $[^{37}CIM-H]^-$ 418.

p.f.: 202-204°C.

[Ejemplo 617]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-5-carboxamida (Compuesto 617)

De una manera similar a la del Ejemplo 228, se obtuvo el Compuesto 617 del título (42,6 mg, 29 %) a partir del Compuesto 610 (104 mg, 0,372 mmoles) en lugar del Compuesto 186. RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,80-2,00 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,14 (tt, $J = 4,4, 10,5$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 2,8, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 6,92 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,5, 1,8$ Hz, 1H), 8,56 (dd, $J = 0,7, 1,5$ Hz, 1H), 9,15 (s, 2H), 10,39 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 399.

p.f.: 225-227°C.

[Ejemplo 618]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-piridil)acetamida (Compuesto 618)

El Compuesto 610 (102 mg, 0,366 mmoles) se disolvió en DMF (3 mL), y a esto se añadieron hidrócloruro de ácido 3-piridilacético (635 mg, 3,66 mmoles), hidrócloruro de EDC (702 mg, 3,66 mmoles), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (561 mg, 3,66 mmoles) y trietilamina (0,510 mL, 3,66 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y agua para proporcionar el Compuesto 618 del título (74,6 mg, 52 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,75-1,94 (m, 4H), 3,08 (tt, $J = 4,4, 10,5$ Hz, 1H), 3,48 (ddd, $J = 2,5, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,04 (ddd, $J = 2,5, 4,1, 11,4$ Hz, 2H), 6,92 (dd, $J = 0,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 0,7, 4,8, 7,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 1H), 8,55-8,67 (m, 3H), 9,41 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 398.

p.f.: 195-197°C.

[Ejemplo 619]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Compuesto 619)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 3-metoxibenzoilo en lugar de cloruro de acetilo, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y agua, se obtuvo el Compuesto 619 del título (90,0 mg, 61 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 610 (100 mg, 0,359 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 3,15 (tt, $J = 4,6, 10,7$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 2,6, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,06 (ddd, $J = 2,6, 3,9, 11,6$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,20 (ddd, $J = 2,6, 2,6, 6,6$ Hz, 1H), 7,46-7,54 (m, 4H), 8,68 (dd, $J = 0,7, 1,5$ Hz, 1H), 9,52 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 413.

p.f.: 194-196°C.

[Ejemplo 620]

4-Fluoro-N-[4-(3-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 620)

De una manera similar a la del Ejemplo 188, mediante la utilización de cloruro de 4-fluorobenzoilo en lugar de cloruro de acetilo, seguido de recristalización en una mezcla disolvente de etanol y agua, se obtuvo el Compuesto 620 del título (68,3 mg, 47 %) en forma de un sólido de color blanco a partir del Compuesto 610 (100 mg, 0,359 mmoles) en lugar del Compuesto 186.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,79-2,01 (m, 4H), 3,15 (tt, $J = 4,4, 10,6$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 2,6, 11,4, 11,4$ Hz, 2H), 4,06 (ddd, $J = 2,6, 4,0, 11,4$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,46 (dd, $J = 1,5, 1,8$ Hz, 1H), 7,96-8,04 (m, 2H), 8,67 (dd, $J = 0,7, 1,5$ Hz, 1H), 9,63 (br s, 1H).

APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 401.

p.f.: 231-232°C.

[Ejemplo 621]

N-[4-(3-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 621)

- 5 De una manera similar a la del Ejemplo 287, mediante la utilización del Compuesto 610 (204 mg, 0,745 mmoles) en lugar del Compuesto 286, se obtuvo el Compuesto del título (68,4 mg, 23 %).
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,76-1,97 (m, 4H), 2,62-2,69 (m, 4H), 3,10 (tt, J = 4,2, 10,8 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,49 (ddd, J = 2,8, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,86 (m, 4H), 4,04 (ddd, J = 2,4, 4,4, 11,6 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,5, 1,8 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 0,7, 1,5 Hz, 1H), 10,35 (br s, 1H).

10

[Ejemplo 622] (Referencia)

N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]d ciclopropanocarboxamida (Compuesto 622)

- 15 El Compuesto 452 (88,9 mg, 0,339 mmoles) se disolvió en THF (5 mL), y a esto se añadieron cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,188 mL, 1,98 mmoles) y trietilamina (0,279 mL, 2,00 mmoles), seguido de agitación durante la noche a 50°C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante
 20 destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el Compuesto 622 del título (135 mg, 100 %) en forma de cristales de color pardo pálido.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,06-1,14 (m, 4H), 1,30-1,36 (m, 4H), 1,56-1,80 (m, 4H), 1,87-1,96 (m, 4H), 2,08-2,18 (m, 1H), 3,38-3,44 (m, 2H), 6,53 (dd, J = 1,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7 Hz, 1,7 Hz, 1H).

25 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 331.

p.f.: 87-88°C.

[Ejemplo 623] (Referencia)

30

N-[5-(2-Etoxiacetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (Compuesto 623)

Etapas 1:

- 35 El Compuesto h (2,00 g, 5,79 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 8 se disolvió en DMF (29 mL), y a esto se añadió hidruro de sodio al 55 % (278 mg, 6,37 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,793 mL, 12,7 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se
 40 separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (2,08 g, 100 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,57 (s, 9H), 3,54 (s, 3H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

45

Etapas 2:

- El N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo (1,41 g, 3,93 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en THF (19 mL), y a esto se añadió una solución de 1,57 moles/L solución de n-butil litio en n-hexano (2,75 mL, 4,32 mmoles) en una corriente de argón a -78°C, seguido de agitación a -78°C durante 15 minutos. Se añadió 2-
 50 etoxi-N-metoxi-N-metilacetamida (1,74 g, 11,8 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a
 55 presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el Compuesto 623 del título (550 mg, 38 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,59 (s, 9H), 3,58 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 4,46 (s, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

60 [Ejemplo 624] (Referencia)

Etoximetil 4-(2-furil)-2-(metilamino)tiazol-5-il cetona (Compuesto 624)

El Compuesto 623 (550 mg, 1,50 mmoles) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL), seguido de agitación durante

1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el Compuesto 624 del título (344 mg, 86 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,00 (d, J = 4,3 Hz, 3H), 3,57 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,72-6,74 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 625] (Referencia)

2-(Bencilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 625)

De una manera similar a la del Ejemplo 623, mediante la utilización de bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo y utilizando N-metoxi-N-metiltetrahidropiran-4-carboxamida en lugar de 2-etoxi-N-metoxi-N-metilacetamida, N-bencil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo se obtuvo a partir del Compuesto h obtenido en el Ejemplo de Referencia 8. De una manera similar a la del Ejemplo 624 se obtuvo, el Compuesto 625 del título a partir de N-bencil-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en la presente memoria en lugar del Compuesto 623.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,65-1,90 (m, 4H), 2,98 (tt, J = 3,8, 10,9 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J = 2,4, 10,9, 10,9 Hz, 2H), 4,00 (ddd, J = 2,4, 4,8, 10,9 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 5H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 626] (Referencia)

4-(2-Furil)-2-(metilamino)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 626)

De una manera similar a la del Ejemplo 623, mediante la utilización de N-metoxi-N-metiltetrahidropiran-4-carboxamida en lugar de 2-etoxi-N-metoxi-N-metilacetamida, se obtuvo N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo a partir del Compuesto h obtenido en el Ejemplo de Referencia 8. De una manera similar a la del Ejemplo 624, se obtuvo el Compuesto 626 del título a partir de N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-metilcarbamato de terc-butilo obtenido en la presente memoria en lugar del Compuesto 623.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,65-1,90 (m, 4H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,11-3,20 (m, 3H), 3,38 (ddd, J = 2,4, 10,9, 10,9 Hz, 2H), 4,00 (ddd, J = 2,4, 4,8, 10,9 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo 627] (Referencia)

2-(terc-Butilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 627)

De una manera similar a la del Ejemplo 623, mediante la utilización de 2-yodo-2-metilpropano en lugar de yoduro de metilo y utilizando N-metoxi-N-metiltetrahidropiran-4-carboxamida en lugar de 2-etoxi-N-metoxi-N-metilacetamida, se obtuvo N-(terc-butil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo a partir del Compuesto h obtenido en el Ejemplo de Referencia 8. De una manera similar a la del Ejemplo 624, el se obtuvo Compuesto 627 del título a partir de N-(terc-butil)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo obtenido en la presente memoria en lugar del Compuesto 623.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,49 (s, 9H), 1,72-1,96 (m, 4H), 3,05 (tt, J = 3,8, 11,1 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J = 2,3, 11,1, 11,1 Hz, 2H), 4,02 (ddd, J = 2,3, 4,0, 11,1 Hz, 2H), 5,84 (br s, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 628] (Referencia)

4-(2-Furil)-2-(2,2,4,4-tetrametilbutilamino)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 628)

De una manera similar a la del Ejemplo 623, mediante la utilización de 2-cloro-2,2,4,4-tetrametilbutano en lugar de yoduro de metilo y utilizando N-metoxi-N-metiltetrahidropiran-4-carboxamida en lugar de 2-etoxi-N-metoxi-N-metilacetamida, se obtuvo N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-(2,2,4,4-tetrametilbutilamino)carbamato de terc-butilo a partir del Compuesto h obtenido en el Ejemplo de Referencia 8. De una manera similar a la del Ejemplo 624, se obtuvo el Compuesto 628 del título a partir de N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-N-(2,2,4,4-tetrametilbutilamino)carbamato de terc-butilo obtenido en la presente memoria en lugar del Compuesto 623.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,03 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 1,71-1,80 (m, 4H), 1,80 (s, 2H), 3,05 (tt, J = 3,9, 11,2 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J = 1,6, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,95-4,10 (m, 2H), 5,87 (br s, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 629] (Referencia)

N-[4-(2-Furil)-5-(4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-il)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 629)

5 De una manera similar a la del Ejemplo 92, mediante la utilización de 1-metil-4-piperidona (1,39 mL, 113 mmoles) en lugar de DMF, se obtuvo el Compuesto 629 del título (48,5 mg, 4 %) a partir de N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (1,13 g, 3,23 mmoles) obtenido en la Etapa 1 de Referencia Ejemplo 14 en lugar del Compuesto h.
 10 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,03-2,39 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 2H), 2,70-2,83 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 2H).

[Ejemplo 630] (Referencia)

2-Amino-4-(2-piridil)tiazol-5-il 2-piridil cetona (Compuesto 630)

15 Se disolvió 1,3-di(2-piridil)propano-1,3-diona (1,17 g, 5,15 mmoles) en ácido acético (20 mL), y a esto se añadió bromo (856 mg, 5,35 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se suspendió en etanol (30 mL), y a esto se añadieron trietilamina (0,750 mL, 5,38 mmoles) y tiourea (416 mg, 5,47 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 30
 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. El disolvente se separó mediante destilación a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar el Compuesto 630 del título (739 mg, 51 %).
 25 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 7,09-7,27 (m, 2H), 7,32-7,37 (m, 1H), 7,58 (d, J = 0,9, 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,80-7,88 (m, 1H), 8,01 (br s, 2H), 8,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

[Ejemplo 631] (Referencia)

N-[4-(2-Piridil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 631)

30 De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto 630 (739 mg, 2,62 mmoles) en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto 631 del título (680 mg, 67 %).
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 7,19-7,24 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,5 (br s, 1H).
 35 ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 388.
 p.f.: 232-234°C.

[Ejemplo 632] (Referencia)

40 N-[4-Fenil-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 632)

Etapa 1:

45 De una manera similar a la del Referencia Ejemplo 7, mediante la utilización de acetofenona (3,18 g, 26,5 mmoles) en lugar de 2-acetilfurano, se obtuvo 2-amino-5-bromo-4-feniltiazol (3,56 g, 53 %).
 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 5,03 (br s, 2H), 7,31-7,44 (m, 3H), 7,84 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H).

Etapa 2:

50 De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo 92, mediante la utilización de 2-amino-5-bromo-4-feniltiazol (691 mg, 2,71 mmoles) obtenido en la Etapa 1 en lugar del Compuesto g, se obtuvo N-[5-bromo-4-feniltiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (499 mg, 52 %).
 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 1,50 (s, 9H), 7,37-7,50 (m, 3H), 7,83 (d, J = 6,7 Hz, 2H).

55 Etapa 3:

60 De una manera similar a la del Ejemplo 185, mediante la utilización de N-[5-bromo-4-feniltiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (499 mg, 1,41 mmoles) obtenido en la Etapa 2 en lugar del Compuesto h, se obtuvo el Compuesto 632 del título (355 mg, 66 %). RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,55 (s, 9H), 7,35-7,46 (m, 4H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,76-7,86 (m, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,31 (br s, 1H), 8,63-8,67 (m, 1H).

[Ejemplo 633] (Referencia)

2-Amino-4-feniltiazol-5-il 2-piridil cetona (Compuesto 633)

De una manera similar a la del Ejemplo 186, mediante la utilización del Compuesto 632 (355 mg, 0,931 mmoles) en lugar del Compuesto 185, se obtuvo el Compuesto 633 del título (256 mg, 98 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 7,28-7,21 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 7,0, 7,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,0, 7,7 Hz, 1H), 8,03 (br s, 2H), 8,45 (d, J = 7,0 Hz, 1H).

5

[Ejemplo 634] (Referencia)

N-[4-Fenil-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 634)

10 De una manera similar a la del Ejemplo 187, mediante la utilización del Compuesto 633 (256 mg, 0,911 mmoles) en lugar del Compuesto 186, se obtuvo el Compuesto 634 del título (247 mg, 70 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 7,35-7,38 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 2H), 7,61-7,66 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 8,04 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,3, 4,6 Hz, 2H), 13,39 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 387.

15 p.f. : 231-235°C.

[Ejemplo de Referencia 1]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(4-piridil)tiazol (Compuesto a) Etapa 1:

20

La 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona (4,15 g, 22,2 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/35639 se disolvió en ácido acético (22 mL), y a esto se añadió bromo (3,54 g, 22,2 mmoles), seguido de agitación a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió con hielo en agua, y a continuación se añadió a esto acetato de etilo. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración para proporcionar hidrobromuro de 2-bromo-1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona (7,59 g, 99 %).

25

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,7, 3,7 Hz, 1H), 7,01(1H, s), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 8,97 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

Etapa 2:

30

El hidrobromuro de 2-bromo-1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona (7,59 g, 21,9 mmoles) se suspendió en etanol (110 mL), y a esto se añadió trietilamina (3,35 mL, 24,1 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió tiourea (1,83 g, 24,1 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 30 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1) para proporcionar el Compuesto a del título (5,10 g, 96 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

35

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,55 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 2H), 7,43 (br s, 2H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 1,7, 6,3 Hz, 2H).

40

[Ejemplo de Referencia 2]

45 2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-piridil)tiazol (Compuesto b)

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, se obtuvo el Compuesto b del título (155 mg, 13 %, 2 etapas) a partir de 1-(2-furil)-2-(2-piridil)etanona (936 mg, 5,00 mmoles) en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

50

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 7,44 (br s, 2H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 3]

2-Amino-4-(2-furil)-5-feniltiazol (Compuesto c)

55

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, se obtuvo el Compuesto c del título (1,47 g, 41 %, 2 etapas) a partir de 1-(2-furil)-2-feniletanona (2,75 g, 14,8 mmoles) en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,43-6,47 (m, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

60 [Ejemplo de Referencia 4]

Hidrobromuro de 2-amino-5-bencil-4-(2-furil)tiazol (Compuesto d)

De una manera similar a la del Etapa 1 de Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 1-(2-furil)-3-

fenilpropanona (1,19 g, 5,94 mmoles) en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, se obtuvo 2-bromo-1-(2-furil)-3-fenilpropanona (1,66 g, 5,94 mmoles). El Compuesto resultante se disolvió en acetonitrilo (15 mL), a esto se añadió tiourea (0,49 g, 6,44 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1 hora. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para

proporcionar el Compuesto d del título (1,21 g, 60 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,25 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 3,3 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,05 (br s, 2H).

[Ejemplo de Referencia 5]

Hidrobromuro de 2-amino-5-(etoxicarbonil)-4-(2-furil)tiazol (Compuesto e)

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 4, se obtuvo el Compuesto e del título (2,91 g, 61 %) a partir de froilacetato de etilo (2,73 g, 15 mmoles) en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,19 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,63 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,79 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 6]

2-Amino-4-(2-furil)-5-metiltiazol (Compuesto f)

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, se obtuvo el Compuesto f del título (245 mg, 34 %) a partir de 1-(2-furil)propanona (500 mg, 4,03 mmoles) en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona.

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 2,48 (s, 3H), 4,82 (br s, 2H), 6,45 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H)

[Ejemplo de Referencia 7]

2-Amino-5-bromo-4-(2-furil)tiazol (Compuesto g)

Etapa 1:

Se disolvió 2-acetilfurano (5,1 g, 46,0 mmoles) en una mezcla disolvente de diclorometano (50 mL) y metanol (50 mL), y a esto se añadió bromuro de tetra(n-butil)amonio (22,3 g, 46,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo resultante, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (60 mL), a esto se añadió tiourea (3,5 g, 46,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y el sólido resultante se disolvió en una mezcla disolvente de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo, y se sometió a separación líquido-líquido. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)tiazol (1,53 g, 20 %).

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 5,17 (br s, 2H), 6,43 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2:

El 2-amino-4-(2-furil)tiazol (330 mg, 1,99 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se suspendió en cloroformo (4 mL), y a esto se añadió N-bromosuccinimida (360 mg, 2,02 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar el Compuesto g del título (438 mg, 90 %).

RMN H^1 (CDCl $_3$, δ ppm): 5,08 (br s, 2H), 6,48 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 8]

N-[5-Bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto h)

El Compuesto g (12,0 g, 49,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7, dicarbonato de di-terc-butilo (21,3 g,

97,9 mmoles), trietilamina (17,1 mL, 122 mmoles) y N,N-dimetilaminopiridina (0,60 g, 4,91 mmoles) se disolvieron en DMI (200 mL), seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el Compuesto h del título (14,2 g, 84 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,49 (s, 9H), 6,64 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 2,0 Hz, 1H).

10 [Ejemplo de Referencia 9]

2-Amino-5-bromo-4-(5-bromo-2-furil)tiazol (Compuesto i)

El Compuesto g (500 mg, 2,04 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en DMF (10 mL), y a esto se añadió N-bromosuccinimida (363 mg, 2,04 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar el Compuesto i del título (379 mg, 57 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 5,16 (br s, 2H), 6,44 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H)

[Ejemplo de Referencia 10]

25 N-[5-Bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto j)

De una manera similar a la del Ejemplo 1, mediante la utilización del Compuesto g (332 mg, 1,36 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 en lugar del Compuesto a, se obtuvo el Compuesto del título (382 mg, 81 %).

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,68 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 13,48 (br s, 1H).

ESIMS m/z: [$^{79}\text{BrM-H}$] $^-$ 348, [$^{81}\text{BrM-H}$] $^-$ 350.

[Ejemplo de Referencia 11]

35 Ácido 2-metoxiisonicotínico (Compuesto k)

El 2-metoxiisonicotinato de metilo (6,35 g, 38,0 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en el documento US 6.509.361 se disolvió en una mezcla disolvente de metanol (39 mL) y agua (13 mL), y a esto se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,97 g, 190 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El metanol se separó mediante destilación a presión reducida, y se añadieron 4 moles/L de ácido clorhídrico a la solución acuosa resultante para ajustar el pH a 3. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto k del título (4,72 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,90 (s, 3H), 7,19 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 5,3, 1,9 Hz, 1H), 8,dd (d, J = 5,3 Hz, 1H).

APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 154.

[Ejemplo de Referencia 12]

Ácido 2-(4-metoxibenciloxi)isonicotínico (Compuesto l)

Se suspendió hidruro de sodio al 55 % (2,49 g, 57,0 mmoles) en DMF (19 mL), y enfriando con hielo, se añadió a esto alcohol 4-metoxibencilico (7,12 mL, 57,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido 2-cloroisonicotínico (3,00 g, 19,0 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (60 mL) y agua (60 mL), y se añadió ácido clorhídrico al 10 % a la solución resultante para ajustar el pH a 5, seguido de agitación enfriando con hielo durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto l del título (5,26 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,75 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 260.

60 [Ejemplo de Referencia 13]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol (Compuesto m)

Etapa 1:

La 3,4-dimetilpiridina (2,25 mL, 20,0 mmoles) y furan-2-carboxilato de etilo (5,02 mL, 40,0 mmoles) se disolvieron en THF (20 mL), y a 0°C, a esto se añadió gota a gota una solución de 1,0 moles/L de hexametildisilazida de litio en THF (40,0 mL, 40,0 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2) para proporcionar 1-(2-furil)-2-(3-metilpiridin-4-il)etanona (3,34 g, 16,6 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,32 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 260.

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 1-(2-furil)-2-(3-metilpiridin-4-il)etanona (1,61 g, 8,00 mmoles) obtenido en la Etapa 1 en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, se obtuvo el Compuesto m del título (1,67 g, 81 %).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2,05 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,46 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H).

[Ejemplo de Referencia 14]

N-[4-(2-Furil)-5-yodotiazol-2-il]benzamida (Compuesto n) Etapa 1:

El Compuesto g (10,0 g, 40,8 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 se disolvió en piridina (136 mL), y enfriando con hielo, se añadieron a esto 4-dimetilaminopiridina (250 mg, 2,04 mmoles) y cloruro de benzoilo (8,05 mL, 69,4 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (12,0 g, 84 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 6,67 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46-7,71 (m, 3H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,09-8,17 (m, 2H).

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo 92, mediante la utilización de yodo (26,3 g, 104 mmoles) en lugar de DMF y utilizando N-[5-bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (10,3 g, 29,6 mmoles) obtenida en la Etapa 1 en lugar del Compuesto h, se obtuvo el Compuesto n del título (6,56 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42-7,65 (m, 3H), 7,45 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,93 (m, 2H), 10,04 (br s, 1H).

[Ejemplo de Referencia 15]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-metilfenil)tiazol (Compuesto o)

Etapa 1:

A 0°C, se añadió cianuro de trimetilsililo (3,52 mL, 26,4 mmoles) a una mezcla de yoduro de cinc seco (100 mg) y furfural (1,99 mL, 24,0 mmoles), seguido de agitación a 0°C durante 30 minutos. Se añadió THF (20 mL) a la mezcla de reacción, y se añadió gota a gota a esto a -78°C, una solución de 1,0 moles/L de hexametildisilazida de litio en THF (24,0 mL, 24,0 mmoles), seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadió una solución (10 mL) de 2-metilbromuro de bencilo (2,68 mL, 20,0 mmoles) en THF a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 1,0 moles/L de fluoruro de tetra(n-butil)amonio (26,4 mL, 26,4 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) para proporcionar 1-(2-furil)-2-(2-metilfenil)etanona (3,33 g, 83 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 2,31 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 5H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H)

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 1-(2-furil)-2-(2-metilfenil)etanona (3,33 g, 16,6 mmoles) obtenida en la Etapa 1 en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, el se obtuvo Compuesto o del título (1,62 g, 38 %).

[Ejemplo de Referencia 16]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)tiazol (Compuesto p)

Etapa 1:

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 2-(2-fluoropiridin-4-il)-1-(2-furil)etanona (6,16 g, 30,0 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/35639, en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, se obtuvo 2-amino-5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (4,86 g, 62 %).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 262.

Etapa 2:

El 2-amino-5-(2-fluoropiridin-4-il)-4-(2-furil)tiazol (2,00 g, 7,65 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se suspendió en 6 moles/L de ácido clorhídrico (20 mL), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo a esto una solución de 10 moles/L de hidróxido de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 17:3) para proporcionar el Compuesto p del título (1,01 g, 51 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,98 (dd, J = 1,8, 6,9 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,42 (br s, 2H), 7,65 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 11,44 (br s, 1H). APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 260.

[Ejemplo de Referencia 17]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)tiazol (Compuesto q)

Etapa 1:

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 2-(2-cloropiridin-5-il)-1-(2-furil)etanona (13,8 g, 62,0 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/35639, en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, se obtuvo 2-amino-5-(2-cloropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (11,6 g, 67 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,52 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 2,6, 8,3 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[^{35}CIM+H]^+$ 278, $[^{37}CIM+H]^+$ 280.

Etapa 2:

El 2-amino-5-(2-cloropiridin-5-il)-4-(2-furil)tiazol (2,22 g, 80,0 mmoles) obtenido en la Etapa 1 y una solución en metanol de metóxido de sodio al 28 % (4,63 g, 24,0 mmoles) se suspendieron en 1,4-dioxano (8 mL), seguido de agitación a 95°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 9:1) para proporcionar 2-amino-4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-5-il)tiazol (1,32 g, 60 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,88 (s, 3H), 6,47-6,49 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 2,5, 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 274.

Etapa 3:

El 2-amino-4-(2-furil)-5-(2-metoxipiridin-5-il)tiazol (1,32 g, 4,83 mmoles) obtenido en la Etapa 2 se suspendió en una mezcla de ácido bromhídrico al 48 % (4 mL) y ácido acético (4 mL), seguido de agitación a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo a esto una solución acuosa de 10 moles/L de hidróxido de sodio, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 4:1) para proporcionar el Compuesto q del título (870 mg, 70 %).

RMN H^1 (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,47-6,49 (m, 2H), 7,14 (br s, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 11,78 (br s, 1H).
APCIMS m/z: $[M+H]^+$ 260.

[Ejemplo de Referencia 18]

2-Amino-5-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)-4-(2-furil)tiazol (Compuesto r)

5 Etapa 1:

El 6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (16,7 g, 100 mmoles) obtenido de acuerdo con el método descrito en Heterocycles, Vol. 24, pág. 2169, 1986, se disolvió en DMF (200 mL), y a esto se añadió carbonato de potasio (20,7 g, 150 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió yoduro de etilo (16,0 mL, 200 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (3,17 g, 16 %).

15 Etapa 2:

El 1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxilato de etilo (2,25 g, 11,5 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en etanol (50 mL), y a 0°C, se añadieron a esto cloruro de calcio (2,56 g, 23,1 mmoles) y borohidruro de sodio (2,18 g, 57,6 mmoles), seguido de agitación a 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio al residuo resultante, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 49:1) para proporcionar 1-etil-6-(hidroximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina (1,51 g, 76 %).

20 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,14 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 1,4, 7,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 1,4, 9,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,0, 9,2 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 154.

30 Etapa 3:

La 1-etil-6-(hidroximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina (1,51 g, 9,86 mmoles) obtenida en la Etapa 2 y trietilamina (2,06 mL, 14,8 mmoles) se disolvieron en diclorometano (40 mL), y a 0°C, se añadió gota a gota a esto cloruro de metanosulfonilo (0,920 mL, 11,8 mmoles), seguido de agitación a 0°C durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida para proporcionar 1-etil-6-(metanosulfoniloximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina (2,29 g, 100 %).

35 RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,36 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,12 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,32 (dd, J = 1,5, 6,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,5, 9,3 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 6,6, 9,3 Hz, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 232.

Etapa 4:

45 De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 15, mediante la utilización de 1-etil-6-(metanosulfoniloximetil)-2-oxo-1,2-dihidropiridina (2,23 g, 9,86 mmoles) obtenida en la Etapa 3 en lugar de bromuro de 2-metilbencilo, se obtuvo el Compuesto r del título (913 mg, 32 %).

50 RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,01 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,30-3,50 (m, 2H), 6,29 (dd, J = 1,5, 6,9 Hz, 1H), 6,43-6,49 (m, 3H), 7,39 (dd, J = 6,9, 9,0 Hz, 1H), 7,44-7,46 (br s, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H).
APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.

[Ejemplo de Referencia 19]

2-Amino-5-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-(2-furil)tiazol (Compuesto s)

55 Etapa 1:

El 2-acetilfurano (3,30 g, 30,0 mmoles) se disolvió en THF (30 mL), y se enfrió a -78°C. A esto se añadió una solución de 1,0 moles/L de hexametildisilazida de litio en THF (33,3 mL, 33,0 mmoles), y se calentó a temperatura ambiente, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78°C, y se añadió gota a gota a esto una solución de 1-etil-6-oxo-3-(trifluorometanosulfonilo)-1,6-dihidropiridazina (4,08 g, 15,0 mmoles) en THF (5 mL) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/039451, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro piridazin-3-il) -1-(2-furil)etanona (1,01 g, 29 %).

5 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,133 (s, 2H), 4,16 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

10 De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-1-(2-furil)etanona (1,00 g, 4,31 mmoles) obtenida en la Etapa 1, en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, se obtuvo el Compuesto s del título (191 mg, 14 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,20 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 5,41 (br s, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,9 Hz, 1H) 7,33 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

15 [Ejemplo de Referencia 20]

2-Amino-5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-4-(2-furil)tiazol (Compuesto t)

Etapa 1:

20 De una manera similar a la del Etapa 1 del Ejemplo de Referencia 19, mediante la utilización de 1-isopropil-6-oxo-3-(trifluorometanosulfonilo)-1,6-dihidropiridazina (2,86 g, 10,0 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en el documento WO03/039451, en lugar de 1-etil-6-oxo-3-(trifluorometanosulfonilo)-1,6-dihidropiridazina, se obtuvo 1-(2-furil)-2-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etanona (961 mg, 39 %).

25 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,28-1,30 (m, 6H), 4,14 (s, 2H), 5,20-5,30 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

30 De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 1-(2-furil)-2-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)etanona (960 mg, 3,90 mmoles) obtenida en la Etapa 1, en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, se obtuvo el Compuesto t del título (331 mg, 28 %).

35 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,36-1,39 (m, 6H), 5,27-5,36 (m, 1H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 21]

Ácido 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxílico (Compuesto u)

40 Etapa 1:

45 El alcohol 4-metoxibencílico (11,9 mL, 95,2 mmoles) se disolvió en DMF (150 mL), y a 0°C, se añadió a esto hidruro de sodio al 55 % (4,15 g, 95,2 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución en DMF (10 mL) de ácido 6-cloronicotínico (5,00 g, 31,7 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a 80°C durante 2 horas. Se añadió agua (200 mL) a la mezcla de reacción, y se añadió gota a gota a esto ácido clorhídrico de 4 moles/L (30 mL), y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar ácido 6-(4-metoxibenciloxi)nicotínico (8,15 g, 99 %).

50 RMN H^1 ($DMSO-d_6$, δ ppm): 3,75 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H).

Etapa 2:

55 El ácido 6-(4-metoxibenciloxi)nicotínico (8,10 g, 31,2 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (250 ml), y a esto se añadieron carbonato de potasio (8,64 g, 62,5 mmoles) y yoduro de metilo (3,89 mL, 62,5 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 6-(4-metoxibenciloxi)nicotinato de metilo (3,78 g, 44 %).

60 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,81 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,78 (dd, J = 0,7, 8,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,15 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 0,7, 2,4 Hz, 1H).

Etapa 3:

El 6-(4-metoxibenciloxi)nicotinato de metilo (2,66 g, 9,73 mmoles) obtenido en la Etapa 2 y anisol (10,6 mL) se disolvieron en ácido trifluoroacético (15 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió hidrogenocarbonato de sodio saturado al residuo resultante, seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo (1,33 g, 89 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 3,87 (s, 3H), 6,58 (dd, J = 0,7, 9,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 0,7, 2,6 Hz, 1H).

10 Etapa 4:

El 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 2,61 mmoles) obtenido en la Etapa 3 se disolvió en DMF (3 mL), y a esto se añadieron hidruro de sodio al 55 % (125 mg, 2,87 mmoles) y yoduro de etilo (0,230 mL, 2,87 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo (375 mg, 79 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm): 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,03 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,6, 9,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H).

Etapa 5:

El 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo (375 mg, 2,07 mmoles) obtenido en la Etapa 4 se disolvió en una mezcla disolvente (1:1) (20 mL) de agua y metanol, y a esto se añadió monohidrato de hidróxido de litio (191 mg, 4,55 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó añadiendo a esto 3 moles/L de ácido clorhídrico, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto u del título (224 mg, 65 %).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,97 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,39 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,5, 9,4 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 22]

Ácido 2-oxo-1-(4-piridilmetil)-1,2-dihidropiridin-5-carboxílico (Compuesto v)

De una manera similar a la de las Etapas 4 y 5 del Ejemplo de Referencia 21, mediante la utilización de hidrocloreto de 4-clorometilpiridina en lugar de yoduro de etilo, se obtuvo el Compuesto v del título (490 mg, 82 %) a partir de 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxilato de metilo (400 mg, 2,61 mmoles) obtenido en la Etapa 3 de Ejemplo de Referencia 21.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 5,16 (s, 2H), 6,30 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,89 (dd, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 23]

Ácido 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (Compuesto w)

Etapa 1:

El Compuesto 1 (20,4 g, 84,0 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12 se disolvió en ácido trifluoroacético (168 mL), y a esto se añadió (91,1 mL, 0,840 mol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se volvió a suspender con acetato de etilo para proporcionar ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (6,99 g, 60 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (DMSO-d_6 , δ ppm): 6,51 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

Etapa 2:

El ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (2,00 g, 14,4 mmoles) obtenido en la Etapa 1 se disolvió en DMF (29 mL), y a esto se añadieron carbonato de potasio (7,95 g, 57,6 mmoles) y bromuro de bencilo (5,13 mL, 43,2 mmoles), seguido de agitación a 50°C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de bencilo (1,58 g, 34 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 5,14 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 7,23-7,41 (m, 13H).

Etapa 3:

5 El 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de bencilo (1,08 g, 3,38 mmoles) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en una mezcla disolvente de metanol (7 mL) y agua (7 mL), y a esto se añadió hidróxido de sodio (0,680 g, 16,9 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), y a esto se añadió ácido clorhídrico al 10 % para ajustar el pH a 4,5, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el
10 Compuesto w del título (151 mg, 20 %) en forma de un sólido de color blanco.
NMR ($DMSO-d_6$, δ ppm): 5,10 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 7,0$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,23-7,39 (m, 5H), 7,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 24]

15 Ácido 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (Compuesto x)

De una manera similar a la de las Etapas 2 y 3 del Ejemplo de Referencia 23, mediante la utilización de yoduro de metilo en lugar de bromuro de bencilo, se obtuvo el Compuesto x del título (1,20 g, 50 %) en forma de una sustancia oleosa incolora a partir de ácido 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (2,00 g, 14,4 mmoles) obtenido en la Etapa 1 de Ejemplo de Referencia 23.

20 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,55 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,64 (dd, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H).

25 [Ejemplo de Referencia 25]

Isocianato de 4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-ilo (Compuesto y)

30 El Compuesto 186 (200 mg, 0,737 mmoles) se suspendió en diclorometano (15 mL), y a esto se añadió carbonildiimidazol (179 mg, 1,11 mmoles) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió hexano (7,5 mL) a la mezcla de reacción, y el sólido precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el Compuesto y del título (133 mg, 61 %) en forma de un sólido de color pardo.

[Ejemplo de Referencia 26]

35 2-Formil-5-metoxipiridina (Compuesto z)

40 La 2-metoxi-5-(hidroximetil)piridina (11,6 g, 83,5 mmoles) obtenida de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron Asymmetry, Vol. 12, pág. 1047, 2001 se disolvió en cloroformo (160 mL), y a esto se añadió dióxido de manganeso (14,5 g, 167 mmoles), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para proporcionar el Compuesto z del título (4,32 g, 37 %) en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 3,96 (s, 3H), 7,31 (dd, $J = 2,8, 8,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 9,99 (s, 1H).

[Ejemplo de Referencia 27]

50 2-Amino-4-(5-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)tiazol (Compuesto aa)

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13, mediante la utilización de 4-metilpiridina en lugar de 3,4-dimetilpiridina y utilizando 5-metilfuran-2-carboxilato de etilo (163 mg, 1,06 mmoles) en lugar de furan-2-carboxilato de etilo, se obtuvo el Compuesto aa del título (80,0 mg, 30 %).

55 RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 2,28 (s, 3H), 5,28 (br s, 2H), 6,04 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J =$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 8,53 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 28]

60 2-Amino-4-(3-metilfuran-2-il)-5-(4-piridil)tiazol (Compuesto ab)

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13, mediante la utilización de 4-metilpiridina en lugar de 3,4-dimetilpiridina y utilizando 3-metilfuran-2-carboxilato de etilo (572 mg, 3,71 mmoles) en lugar de furan-2-carboxilato de etilo, se obtuvo el Compuesto ab del título (536 mg, 71 %).

RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 1,81 (s, 3H), 6,28 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H),

8,26 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 29]

5 2-Amino-4-(3-fenilfuran-2-il)-5-(4-piridil)tiazol (Compuesto ac)

Etapa 1:

10 El ácido 3-bromofuran-2-carboxílico (1,86 g, 9,75 mmoles), yoduro de etilo (3,1 mL, 38,8 mol) y carbonato de cesio (4,80 g, 14,7 mmoles) se suspendieron en acetonitrilo (50 mL), seguido de agitación a 80°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para proporcionar 3-bromofuran-2-

15 carboxilato de etilo (1,16 g, 54 %).
RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,39 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

20 Etapa 2:

25 El 3-bromofuran-2-carboxilato de etilo (307 mg, 1,40 mmoles) obtenido en la Etapa 1, ácido fenilborónico (208 mg, 1,71 mmoles), diclorobis(tri-O-tolilfosfina)paladio(II) (60,3 mg, 0,008 mmoles) y carbonato de potasio (387 mg, 2,80 mmoles) se disolvieron en una mezcla disolvente de tolueno (13 mL), etanol (0,65 mL) y agua (1,4 mL), seguido de agitación a 90°C durante 6 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:6) para proporcionar 3-fenilfuran-2-carboxilato de etilo (290 mg, 96 %). RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,30 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 4,31 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 6,61-6,62 (m, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,54-7,60 (m, 3H).

Etapa 3:

35 De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13, mediante la utilización de 4-metilpiridina en lugar de 3,4-dimetilpiridina y utilizando 3-fenil-furan-2-carboxilato de etilo (277 mg, 1,28 mmoles) obtenido en la Etapa 2 en lugar de furan-2-carboxilato de etilo, se obtuvo 2-(3-fenilfuran-2-il)-1-(4-piridil)etanona (230 mg, 75 %).
RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 4,20 (s, 2H), 6,71-6,72 (m, 1H), 7,23 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,37-7,44 (m, 3H), 7,61-7,65 (m, 3H), 8,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

40 Etapa 4:
De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 1, mediante la utilización de 1-(2-furil)-2-(3-fenilfuran-2-il)etanona (292 mg, 0,850 mmoles) obtenida en la Etapa 3 en lugar de 1-(2-furil)-2-(4-piridil)etanona, se obtuvo el Compuesto ac del título (22,5 mg, 8 %).
RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 5,47 (br s, 2H), 6,64 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,11-7,22 (m, 5H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 30]

50 2-Amino-5-(4-piridil)-4 - [3-(4-piridil)furan-2-il]tiazol (Compuesto ad)

Etapa 1:

55 El 3-bromofuran-2-carboxilato de etilo (296 mg, 1,35 mmoles) obtenido en la Etapa 1 de Ejemplo de Referencia 29, 4-(tri-n-butilestannil)piridina (550 mg, 1,51 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (157 mg, 0,136 mmoles) se disolvieron en THF (10 mL), seguido de agitación con calentamiento y reflujo durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa de fluoruro de amonio a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación el disolvente se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:3) para proporcionar 3-(4-piridil)furan-2-carboxilato de etilo (133 mg, 45 %).
RMN H^1 ($CDCl_3$, δ ppm): 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 4,34 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

60

Etapa 2:

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13, mediante la utilización de 4-metilpiridina en lugar de 3,4-dimetilpiridina y utilizando el 3-(4-piridil)furan-2-carboxilato de etilo (133 mg, 0,612 mmoles) obtenido en la Etapa 1, en lugar de furan-2-carboxilato de etilo, se obtuvo el Compuesto ad del título (35,3 mg, 18 %).

RMN H^1 ($CDCl_3$ δ ppm): 5,21 (br s, 2H), 6,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 31]

2-Amino-4-(3-furil)-5-(4-piridil)tiazol (Compuesto ae)

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 13, mediante la utilización de 4-metilpiridina en lugar de 3,4-dimetilpiridina, se obtuvo el Compuesto ae del título (216 mg, 25 %) a partir de furan-3-carboxilato de etilo (502 mg, 3,58 mmoles).

RMN H^1 (CD_3OD , δ ppm): 6,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 2,3, 2,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 32]

N-[5-Bromo-4-(3-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto af)

De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 7, mediante la utilización de 3-acetilfurano (1,00 g, 8,82 mmoles) en lugar de 2-acetilfurano, se obtuvo 2-amino-5-bromo-4-(3-furil)tiazol. De una manera similar a la del Ejemplo de Referencia 8, se obtuvo el Compuesto af del título (845 mg, 28 %) a partir de 2-amino-5-bromo-4-(3-furil)tiazol en lugar de 2-amino-5-bromo-4-(2-furil)tiazol.

RMN H^1 ($CDCl_3$ δ ppm): 1,54 (s, 9H), 6,97 (dd, J = 0,9, 1,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,7, 1,7 Hz, 1H), 8,07 (0,9, 1,7 Hz, 1H).

[Ejemplo de preparación 1] (Referencia)

Comprimidos (Compuesto 1)

En un método habitual, se prepararon comprimidos que tenían la composición mencionada más abajo. El Compuesto 1 (40 g), lactosa (286,8 g) y almidón de patata (60 g) se mezclaron, y a esto se añadió una solución acuosa al 10 % (120 g) de hidroxipropilcelulosa. La mezcla se amasó de una manera habitual, se granuló y se secó, y se trató para proporcionar gránulos para elaborar comprimidos. Se añadió a esto estearato de magnesio (1,2 g) y se mezcló, y se elaboraron comprimidos, utilizando una máquina para elaborar comprimidos con un mortero que tenía un diámetro de 8 mm (Kikusui-sha's RT-15 Model), en comprimidos (que contenían 20 mg/comprimido del ingrediente activo).

Formulación:

Compuesto 1	20 mg
Lactosa	143,4 mg
Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

[Ejemplo de Preparación 2] (Referencia)

Comprimidos (Compuesto 86)

De una manera similar a la del Ejemplo de preparación 1, mediante la utilización del Compuesto 86 (40 g), se prepararon los comprimidos del título (que contenían 20 mg/comprimido del ingrediente activo).

Formulación:

Compuesto 86	20 mg
Lactosa	143,4 mg

Almidón de patata	30 mg
Hidroxipropilcelulosa	6 mg
Estearato de magnesio	0,6 mg
	200 mg

[Ejemplo de Preparación 3]

Preparación para inyectable (Compuesto 99)

5 En un método habitual, se preparó una preparación para inyectable que tenía la composición mencionada más abajo. El Compuesto 99 (1 g) y D-manitol (5 g) se añadieron a agua destilada para inyectables, y a esto se añadieron ácido clorhídrico y se añadió a esto una solución acuosa de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 6. A
10 continuación se añadió a esto agua destilada para inyectables para completar 1000 mL en total. En condiciones libres de gérmenes, la mezcla resultante se cargó en viales de vidrio en una cantidad de 2 mL/vial para preparar viales para inyectables (que contenían 2 mg/vial del ingrediente activo).

Formulación:

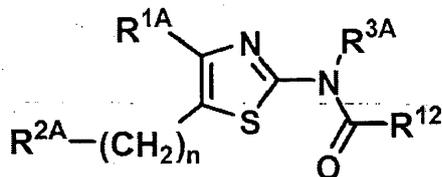
Compuesto 99	2 mg
D-manitol	10 mg
Ácido clorhídrico	ad lib.
Solución acuosa de hidróxido de sodio	ad lib.
Agua destilada para inyectables	ad lib.
	2,00 mL

15 **Aplicabilidad industrial**

20 La presente invención proporciona antagonistas del receptor de adenosina A_{2A} que comprenden un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo; derivados de tiazol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que suscitan antagonismo del receptor de adenosina A_{2A} y son útiles como agentes para prevenir y/o tratar enfermedades asociadas con el receptor de adenosina A_{2A} ; y similares.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tiazol representado por una fórmula (IA):



(IA)

5 en donde:

R^{1A} representa arilo sustituido o no sustituido (excluyendo un grupo seleccionado entre 5-fosfonofuran-2-ilo y 5-nitrofuran-2-ilo);

R¹² representa alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, aralquilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo alicíclico sustituido o no sustituido, o heterocíclico-alquilo aromático sustituido o no sustituido;

n es 0;

R^{3A} representa un átomo de hidrógeno; y

R^{2A} representa -COR⁸ (en donde R⁸ representa cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es arilo sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es un grupo heterocíclico aromático, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es un grupo heterocíclico alicíclico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido que contiene al menos un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El derivado de tiazol de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁸ es un grupo heterocíclico alicíclico que contiene al menos un átomo de oxígeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R¹² es arilo sustituido o no sustituido, un grupo heterocíclico alicíclico sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R¹² es arilo sustituido o no sustituido o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

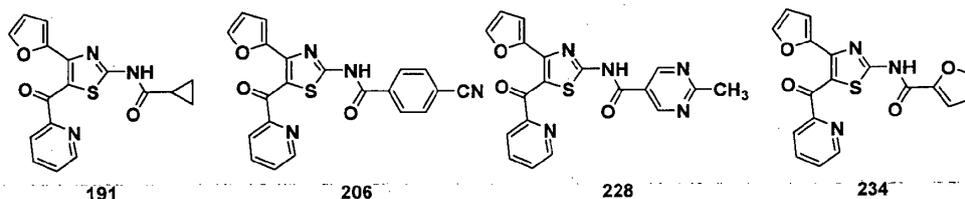
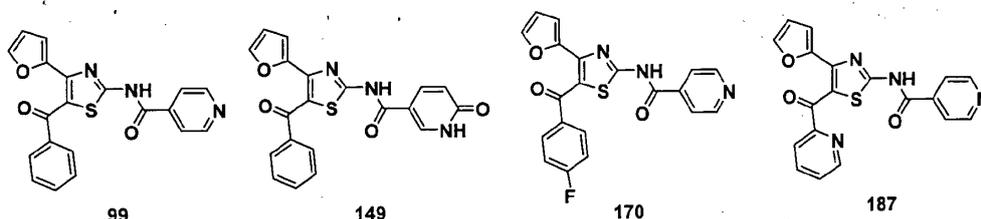
13. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R¹² es fenilo sustituido o no sustituido, o un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 14. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R¹² es un grupo heterocíclico aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

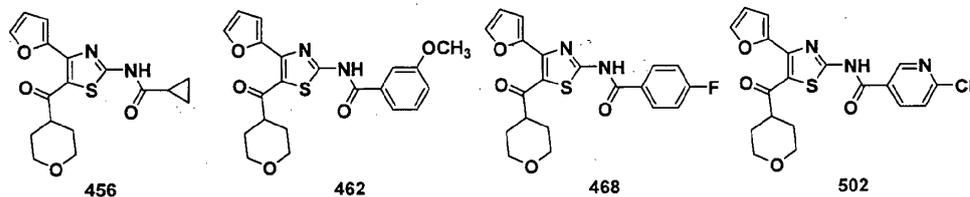
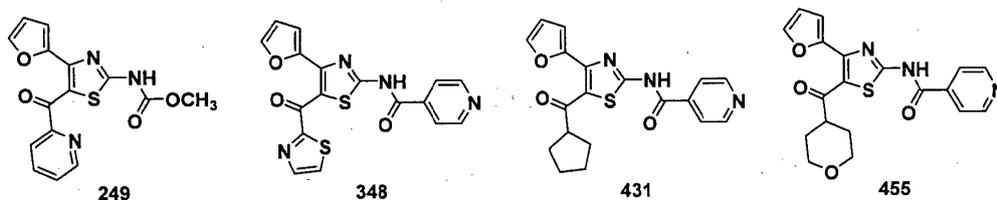
15. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R¹² es heterocíclico-metilo alicíclico sustituido o no sustituido o heterocíclico-metilo aromático sustituido o no sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde R^{1A} es furilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

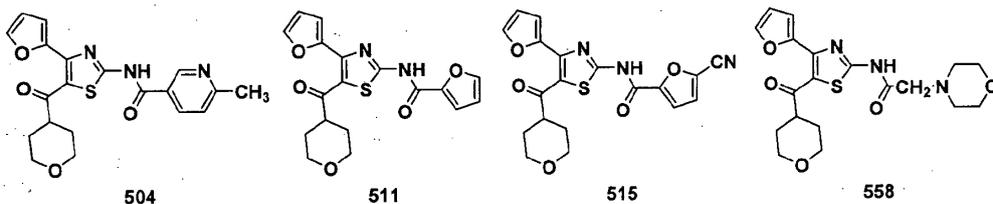
15 17. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 representado por la siguiente fórmula (99), (149), (170), (187), (191), (206), (228), (234), (249), (348), (431), (455), (456), (462), (468), (502), (504), (511), (515) o (558), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



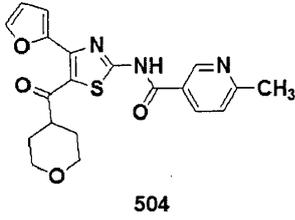
20



25



18. El derivado de tiazol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 7 a 14 y 16, representado por la siguiente fórmula (504), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 5
19. El derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad del sistema nervioso central.
- 10
20. El derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.
- 15
21. El uso de un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad del sistema nervioso central.
22. El uso de un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.