

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 580 961**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2012** **E 12705141 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016** **EP 2678336**

54 Título: **Derivados Tiazolilfenil-bencenosulfonamido como Inhibidores de Cinas**

30 Prioridad:

24.02.2011 EP 11155857

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

30.08.2016

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**PULICI, MAURIZIO;
TRAQUANDI, GABRIELLA;
MARCHIONNI, CHIARA;
SCOLARO, ALESSANDRA y
COLOMBO, NICOLETTA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 580 961 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

Derivados Tiazolilfenil-bencenosulfonamido como Inhibidores de Cinasa

La presente invención se refiere a ciertos compuestos tiazolilfenil-bencenosulfonamido sustituidos que modulan la actividad de proteína cinasas. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por una actividad proteína cinasa desregulada. La presente invención proporciona también métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y métodos para el tratamiento de enfermedades que utilizan composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

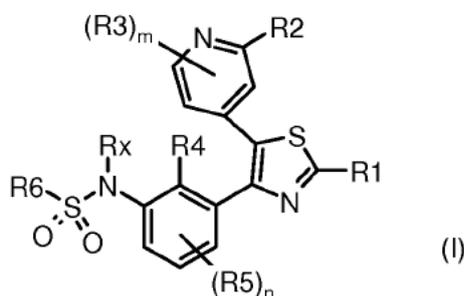
La ruta clásica de Ras, Raf, MEK (proteína cinasa activada por mitógeno/cinasa regulada por señales extracelulares), ERK (cinasa regulada por señales extracelulares) juega un papel central en la regulación de una variedad de funciones celulares que dependen del contexto celular, incluyendo la proliferación celular, la diferenciación, la supervivencia, la immortalización y la angiogénesis (revisado en Peyssonnaud y Eychene, *Biology of the Cell*, 2001, 93, 3-62). En esta ruta, los miembros de la familia Raf son reclutados en la membrana plasmática hasta la unión a Ras cargado con trifosfato de guanosina (GTP) dando como resultado la fosforilación y activación de las proteínas Raf. Las Rafs activadas después fosforilan y activan MEKs las cuales a su turno fosforilan y activan ERKs. Al activarse, ERKs se transloca desde el citoplasma hacia el núcleo dando como resultado la fosforilación y la regulación de la actividad de los factores de transcripción como Elk-1 y Myc. Se comunica que la ruta Ras/Raf/MEK/ERK contribuye al fenotipo tumorigénico al inducir la immortalización, el crecimiento independiente del factor de crecimiento, la insensibilidad a las señales del factor de crecimiento, la capacidad de invadir y metastatizar, mediante la estimulación de la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis (revisado en Kolch y col., *Exp. Rev. Mol. Med.*, 2002, 25 de abril, <http://www.expertreviews.org/02004386h.htm>). De hecho, la fosforilación de ERK está incrementada en aproximadamente el 30% de todos los tumores humanos (Hoshino y col., *Oncogene*, 1999, 18, 813-822). Esto puede ser resultado de la sobreexpresión y/o la mutación de miembros clave de la ruta.

Se informa de tres isoformas de la proteína cinasa Raf serina/treonina: Raf-1/C-Raf, B-Raf y A-Raf (revisado en Mercer y Pritchard, *Biochim. Biophys. Acta*, 2003, 1653, 25-40), los genes para las cuales se cree que han surgido de la duplicación cromosómica. Los tres genes Raf se expresan en la mayoría de tejidos, pero con diferencias: C-Raf se expresa de forma ubicua a niveles elevados, mientras que se encuentra alto nivel de expresión de B-Raf en el tejido neuronal y de A-Raf en el tejido urogenital. Los miembros de la familia Raf altamente homólogos tienen superposición, pero actividades bioquímicas y funciones biológicas distintas (Hagemann y Rapp, *Expt. Cell Res.* 1999, 253, 34-46). La expresión de los tres genes Raf es necesaria para el desarrollo murino normal, sin embargo, ambos C-Raf y B-Raf son necesarios para completar la gestación. Los ratones B-Raf -/- mueren en E12.5 debido a hemorragia vascular causada por el incremento en la apoptosis de las células endoteliales (Wojnowski y col. *Nature Genet.*, 1997, 16, 293-297). Se dice que B-Raf es la isoforma principal involucrada en la proliferación celular y la diana primaria de Ras oncogénico. La activación de mutaciones somáticas de sentido erróneo se ha identificado exclusivamente para B-Raf, ocurriendo con una frecuencia del 66% en melanomas cutáneos malignos (Davies y col., *Nature*, 2002, 417, 949-954) y estando presente también en una amplia variedad de cánceres humanos, incluyendo, pero sin limitarse a tumores tiroideos papilares (Cohen y col., *J. Natl. Cancer Inst.*, 2003, 95, 625-627), colangiocarcinomas (Tannapfel y col., *Gut*, 2003, 52, 706-712), cánceres de colon y ovarios (Davies y col., *Nature*, 2002, 417, 949-954). La mutación más frecuente en B-Raf (80%) es un ácido glutámico por sustitución valina en la posición 600. Estas mutaciones incrementan la actividad cinasa basal de B-Raf y se cree que desacoplan la señalización Raf/MEK/ERK desde las unidades de proliferación ascendente que incluyen Ras y la activación del receptor del factor de crecimiento dando como resultado la activación constitutiva de ERK. Las proteínas B-Raf mutadas se transforman en células NIH3T3 (Davies y col., *Nature*, 2002, 15 417, 949-954) y melanocitos (Wellbrock y col., *Cancer Res.*, 2004, 64, 2338-2342) y también han demostrado ser esenciales para la viabilidad y la transformación celular del melanoma (Hingorani y col., *Cancer Res.*, 2003, 63, 5198-5202). Como unidad clave de la cascada de señalización Raf/MEK/ERK, B-Raf representa un punto probable de intervención en los tumores dependientes de esta ruta.

Los derivados tiazol sustituidos para el tratamiento de trastornos mediados por proteína cinasa, como el cáncer, se presentan en los documentos W02009/137391 a nombre de SKB & Co, enW02011/059610 a nombre de Glaxosmithkline LLC y enW02011/161216 a nombre de Novartis AG.

Los presentes inventores han descubierto ahora que los compuestos de la fórmula (I), descritos abajo, son inhibidores de cinasa y por tanto son útiles en las terapias como agentes anti-tumorales.

Correspondientemente, un primer objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto tiazolilfenil-bencenosulfonamido sustituido representado por la fórmula (I),



donde

N y m son cada uno independientemente 1 o 2;

- 5 R1 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o R1 es NR7R8 o COR9, donde:

- 10 R7 y R8 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R7 y R8 pueden formar un heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH; o R7 es hidrógeno y R8 es COR10, donde

- 15 R10 es OR11, NR12R13 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; donde R11 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- 20 R12 y R13 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R12 y R13 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH;

- 25 R9 es OR14 o NR15R16, donde:

- R14 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;
- 30 R15 y R16 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R15 y R16 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH;

- R2 y R3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o R2 y R3 son, cada uno independientemente, NR17R18, CONR19R20, OR21, SR21 o SO₂R21, donde:

- 40 R17 y R18 son, independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R17 y R18 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH; o R17 es hidrógeno y R18 es COR22, donde:

- 45 R22 es OR23, NR24R25 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; donde:

R23 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno

(C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, y R24 y R25 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo: o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R24 y R25 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH;

R19 y R20 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R19 y R20 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH;

R21 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

o, R2 y R3 tomados juntos pueden formar parte de un heterociclilo, arilo o heteroarilo cuando m es 1 y R3 está en la posición 3 del núcleo piridina;

R4 y R5 son, cada uno independientemente, hidrógeno halógeno, trifluorometilo, triclorometilo, ciano, OR26 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈), donde;

R26 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

Rx es hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre acilo (C₂-C₆) o un grupo alcocarbonilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido;

R6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquinilo (C₃-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención proporciona también métodos para la preparación de los compuestos tiazolifenil-bencenosulfonamido sustituidos, representados por la fórmula (I), preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar.

La presente invención proporciona también un método para el tratamiento de enfermedades causadas por y/o asociadas con la actividad proteína cinasa desregulada, particularmente la familia Raf, ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGF1R1, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK, VEGFR2, VEGFR3, ZAP70, más particularmente la familia Raf que comprende la administración, a un mamífero necesitado del mismo, de una cantidad eficaz de un compuesto tiazolifenil-bencenosulfonamido sustituido representado por la fórmula (I) como se define arriba.

Un método preferido revelado aquí es tratar una enfermedad causada por/o asociada con la actividad proteína cinasa desregulada seleccionada del grupo consistente en cáncer, trastornos proliferativos celulares, infecciones víricas, trastornos autoinmunes y neurodegenerativos.

Otro método preferido revelado aquí es tratar tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo las leucemias mielogénicas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Otro método preferido revelado aquí es tratar los trastornos de proliferación celular específicos, como, por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis familiar, la poliposis, la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.

Otro método preferido revelado aquí es tratar infecciones víricas, en particular la prevención del desarrollo del SIDA en individuos infectados con VIH.

5 Otro método preferido revelado aquí es tratar enfermedades y trastornos inmunes asociados a las células, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por ejemplo, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, colitis ulcerosa, vitíligo, artritis como osteoartritis, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante.

Otro método preferido revelado aquí es tratar trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington.

10 Además, el método preferido revelado aquí proporciona también inhibición del angiogénesis y la metástasis tumoral, así como el tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.

El método revelado aquí comprende además someter al mamífero necesitado del mismo a terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con al menos un agente citostático o citotóxico.

La invención proporciona un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la familia de proteínas RaF, que comprende la puesta en contacto de dicha proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I).

15 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende uno o varios compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, 25 inhibidores de la ruta de transducción de señal RAS-RAF, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de Cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares. Adicionalmente, la invención proporciona un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, o composiciones farmacéuticas del mismo y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o 30 secuencial en la terapia contra el cáncer.

Incluso en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para su uso como medicamento.

Finalmente, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer.

35 Si no se especifica lo contrario, al referirse a los compuestos de fórmula (I) pero es así como a cualquier composición farmacéutica de los mismos o a cualquier tratamiento terapéutico de tratamiento que los comprenda, la presente invención incluye todos los isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, profármacos, portadores, N-óxidos y todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención.

40 Un metabolito de un compuesto de fórmula (I) es cualquier compuesto en que es convertido *in vivo* este mismo compuesto de fórmula (I), por ejemplo, tras la administración a un mamífero con necesidad del mismo. Típicamente, aunque sin que represente un ejemplo limitante, tras la administración de un compuesto de fórmula (I), este mismo derivado puede ser convertido en una variedad de compuestos, por ejemplo, incluyendo derivados más solubles como derivados hidroxilados que se excretan fácilmente. Por lo tanto, dependiendo de la ruta metabólica que esté ocurriendo, cualquier derivado de estos derivados hidroxilados puede ser considerado como metabolito de los compuestos 45 de fórmula (I).

Profármacos son cualesquier compuestos unidos de forma covalente, los cuales liberan *in vivo* el fármaco precursor activo de acuerdo con la fórmula (I).

Los N-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que el nitrógeno y el oxígeno están unidos a través de un enlace dativo.

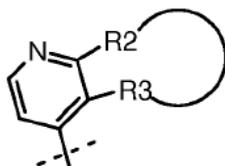
50 Si un centro quiral u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles

carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

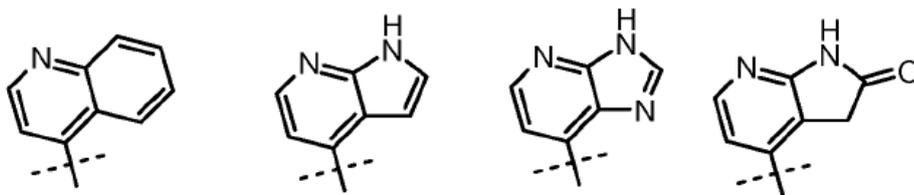
5 En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

En los casos en los que los compuestos pueden existir en otras formas tautoméricas, como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

10 En los casos en los que m es 1 y R_3 está en la posición 3 del núcleo piridina, R_2 y R_3 tomados juntos pueden ser parte de un heterociclilo, arilo o heteroarilo, de modo que, en dicho caso, se piensa un grupo como en representado abajo:



Son ejemplos no limitantes de dichos grupos:



15 Con el término "alquilo (C_1-C_8) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, *N*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *N*-pentilo, *N*-hexilo, *N*-heptilo, *N*-octilo y similares.

Con el término "alquilo (C_1-C_6) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo, *N*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *sec*-butilo, *N*-pentilo, *N*-hexilo y similares.

20 Con el término "alquilo (C_1-C_3) lineal o ramificado", se indica cualquier grupo como, por ejemplo, metilo, etilo, *N*-propilo, isopropilo.

Con el término "cicloalquilo (C_3-C_8)" se indica, a menos que se especifique lo contrario, un anillo monocíclico todo de carbono de 3 a 8 miembros, el cual puede contener uno o varios enlaces dobles, pero no tiene un sistema electrónico π completamente conjugado. Son ejemplos de grupos cicloalquilo, sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano, ciclohexeno y ciclohexadieno.

25 Con el término "heterociclilo" se indica un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado, de 3 a 8 miembros, donde uno o varios átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, pirano, pirrolidina, pirrolina, imidazolina, imidazolidina, pirazolidina, pirazolina, tiazolina, tiazolidina, dihidrofurano, tetrahydrofurano (THF), 1,3-dioxolano, piperidina, piperazina, morfolina y similares.

30 Con el término "alqueno (C_2-C_8)" se indica una cadena de hidrocarburo alifático (C_2-C_8) que contiene al menos un doble enlace de carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1- o 2-butenilo, y similares.

35 Con el término "alquino (C_2-C_8)" se indica una cadena de hidrocarburo alifático (C_2-C_8) que contiene al menos un triple enlace de carbono y que puede ser lineal o ramificada. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitarse a, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1- o 2-butinilo, y similares.

40 El término "arilo" se refiere a un hidrocarburo mono-, bi- o policarbocíclico con sistemas de 1 a 4 anillos, opcionalmente también fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos carbocíclicos es "aromático", refiriéndose el término "aromático" a un sistema de enlace electrónico π completamente conjugado. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos arilo, los grupos fenilo, β - o α -naftilo o bifenilo.

El término "heteroarilo" se refiere a anillos heterocíclicos aromáticos, típicamente heterociclos de 5 a 8 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, O o S; el anillo heteroarilo opcionalmente también puede estar fundido o unido a anillos carbocíclicos y heterocíclicos aromáticos o no aromáticos. Son ejemplos no limitantes de dichos grupos heteroarilo, por ejemplo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, fenil-pirrolilo, furilo, fenil-furilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolinilo, benzoimidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,2,3-triazolilo, 1-fenil-1,2,3-triazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzotiofenilo; benzopirranilo, 2,3-dihidrobenzoxazinilo, 2,3-dihidroquinoxalinilo y similares.

De acuerdo con la presente invención y a menos que se indique lo contrario, cualquierde los grupos Rx, R1, R2, R3, R4, R5 y R6 puede estar sustituido opcionalmente, en cualquierde sus posiciones libres, por uno o varios grupos, por ejemplo 1 a 6 grupos, seleccionados independientemente entre: halógeno, nitro, grupos oxo (=O), ciano, alquilo (C₁-C₈), alquilo polifluorado, alcoxi polifluorado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, cicloalquilo (C₃-C₈), hidroxilo, alcoxi, ariloxi, heterocicliloxi, metilendioxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, cicloalqueniloxi, heterociclilcarboniloxi, alquilidenaminoxilo, carboxi, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, cicloalquiloalcoxycarbonilo, heterocicliloxycarbonil-amino, ureido, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, heterociclilamino, formilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, heterociclilcarbonilamino, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, heterociclilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, hidroxiaminocarbonil alcoxiimino, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterociclilsulfonilamino, formilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, heterociclilaminosulfonilo, ariltio, alquiltio, fosfonato y alquifosfonato. A su vez, siempre que sea apropiado, cada uno de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido también por uno o varios de los grupos mencionados anteriormente.

Con el término "halógeno" se indica un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Con el término "ciano" se indica un residuo -CN.

Con el término "nitro" se indica un grupo-NO₂.

Con el término "alquilo polifluorado" o "alcoxi polifluorado" se indica cualquierde los grupos alcoxi o alquilo (C₁-C₈) lineales o ramificados anteriores los cuales están sustituidos por más de un átomo de flúor, como, por ejemplo, trifluorometilo, trifluoroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropilo, trifluorometoxi y similares.

Con el término "hidroxialquilo" se indica cualquier alquilo (C₁-C₈) anterior, que porta un grupo hidroxilo como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo y similares.

A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que cualquier grupo cuyo nombre es un nombre compuesto, como, por ejemplo, arilamino se tiene que entender como construido de forma convencional a partir de las partes de las que deriva, p. ej. por un grupo amino el cual está sustituido por arilo, donde arilo es como se define arriba.

Asimismo, cualquierde los términos como, por ejemplo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, heterociclilcarbonilo, heterociclilcarbonilamino, cicloalquiloalcoxycarbonilo y similares, incluyen grupos en los que las fracciones alquilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo (C₃-C₈) y heterociclilo son como se define arriba.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida con ácidos inorgánicos u orgánicos, p. ej. ácido nítrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, perclórico, fosfórico, acético, trifluoroacético, propiónico, glicólico, láctico, oxálico, fumárico, malónico, málico, maleico, tartárico, cítrico, benzoico, cinámico, mandélico, metanosulfónico, isetiónico y salicílico.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, en particular hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas, preferentemente metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, piperidina y similares.

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R1 es NR7R8 es un heterociclilo sustituido opcionalmente, donde R7 y R8 son como se define arriba.

Una clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R2 es hidrógeno o un grupo NR17R18, donde R17 y R18 son como se define arriba.

La clase más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

R3 es hidrógeno, R4 es halógeno y R5 es hidrógeno o halógeno.

Una clase aún más preferida de compuestos de fórmula (I) son los compuestos donde:

Rx es hidrógeno y R6 es un grupo fenilo sustituido opcionalmente.

Los compuestos (comp.) específicos preferidos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos son los compuestos listados abajo:

- 5 1) N-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 2) N-{2,4-difluoro-3-[2-(metilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 3) N-{3-(2-(dietilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 4) N-(2,4-difluoro-3-[2-[(2-metilpropil) amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il] fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 5) N-(2,4-difluoro-3-[2-[(2-metoxietil) amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il] fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 10 6) N-{2,4-difluoro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 7) N-(3-[2-(ciclohexil(metil)amino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 8) N-(2,4-difluoro-3-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 9) N-{2,4-difluoro-3-(2-(piperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 15 10) N-(3-[2-(4-(dimetilamino) piperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 11) N-(3-[2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 12) N-{2,4-difluoro-3-(2-(4-oxopiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 20 13) N-{2,4-difluoro-3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 14) N-(3-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 15) N-(2,4-difluoro-3-(2-(morfolin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 16) N-(3-(2-(dietilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 25 17) N-(3-[2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 18) N-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 19) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil) bencenosulfonamida;
- 20) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetra hidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil) benceno sulfonamida;
- 30 21) N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 22) N-(3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 23) N-(4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
- 35 24) N-(3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 25) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-[5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)bencenosulfonamida;
- 26) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)bencenosulfonamida;
- 40 27) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)bencenosulfonamida;
- 28) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-[5-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)bencenosulfonamida;
- 45 29) N-(4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
- 30) N-(4-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
- 50 31) N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 32) N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 33) N-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2,6-difluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
- 55 34) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-(5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)bencenosulfonamida;
- 35) N-(4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
- 36) N-(2-(4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)amino)etil)acetamida;
- 60 37) N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 38) 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-[5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)bencenosulfonamida;

- 39) N-{3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 40) N-{3-(5-(2-([2-(dimetilamino)etil]amino)piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 5 41) metil[(2S)-1-({4-[4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]amino)propa-2-il]carbamato;
- 42) N-{4-(2-*terc*-butil-4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]acetamida;
- 43) N-{3-[2-*terc*-butil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 10 44) N-{4-(4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]acetamida;
- 45) metil ((2S)-1-({4-[4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]amino)propa-2-il]carbamato;
- 46) 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
- 15 47) N-{4-(4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]acetamida;
- 48) metil ((2S)-1-({4-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]amino)propa-2-il]carbamato;
- 20 49) N-{3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 50) N-{3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-*terc*-butil-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
- 25 51) N-(3-{2-*terc*-butil-5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida y
- 52) metil ((2S)-1-({4-[2-*tert*-butil-4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il]amino)propa-2-il]carbamato.

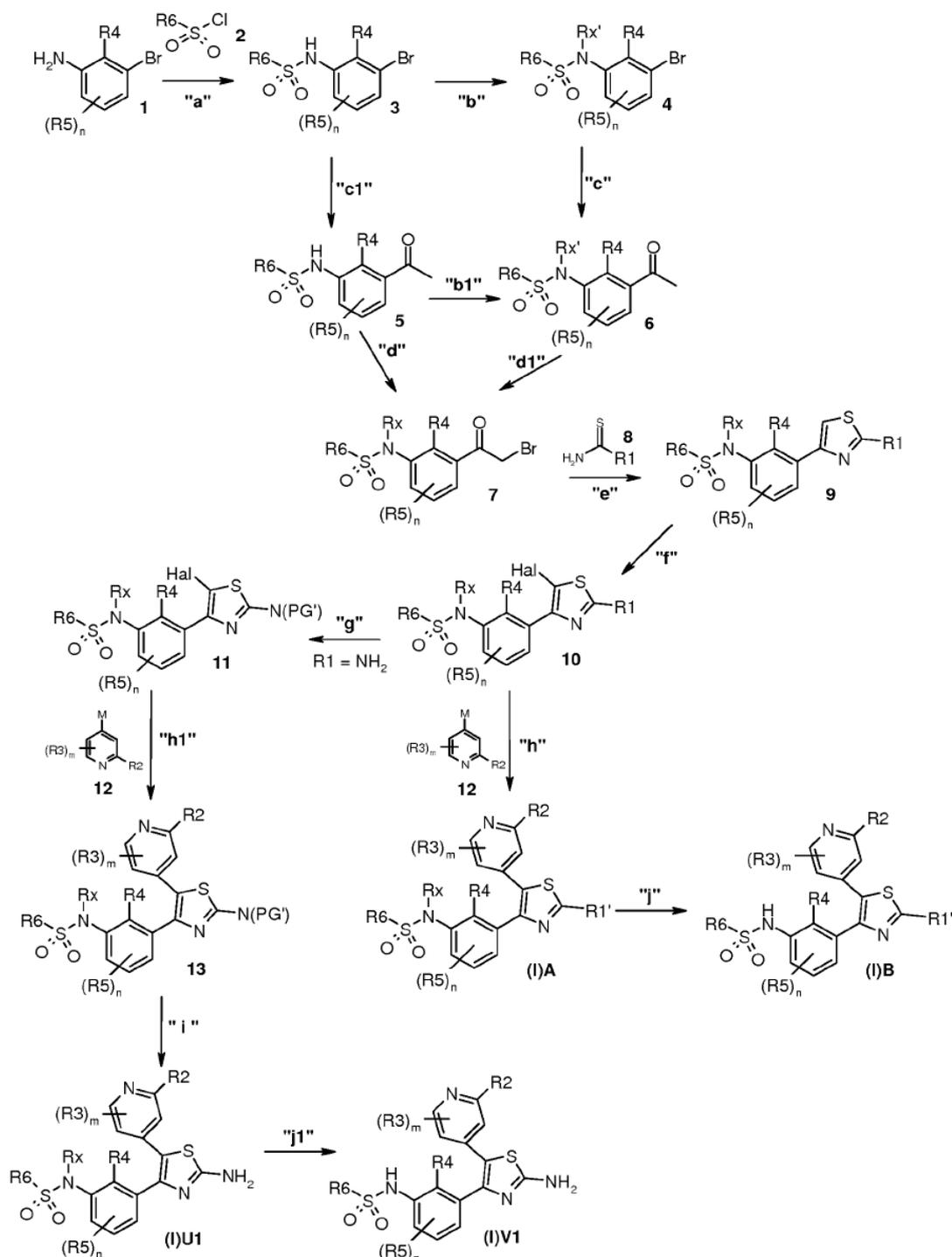
La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica y los materiales de partida de fácil acceso. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos en la materia reconocerán que las preparaciones descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar otras realizaciones de la presente invención.

30

Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar de acuerdo con los procesos sintéticos generales descritos a continuación en los métodos A, B, C, D, E y F.

En un proceso sintético general, un compuesto de fórmula (I)A, (I)B, (I)U1 o (I)V1 se prepara de acuerdo con el método A mostrado abajo.

35

Método A

En el esquema anterior m, n, R2, R3, R4, R5, R5', R6, R7, R8 y Rx son como se define arriba; Rx' es como Rx excepto hidrógeno, R1' es como R1 excepto NH2, PG' es un grupo protector como el grupo acetilo, benzoilo o dimetilaminoimino, Hal es un halógeno como yodo o bromo y M es Li, B(OH)₂, B(Oalc)₂, Sn(Alc)₃, Al(Alc)₂, ZnHal, MgHal o ZrCp2Hal, donde Alc representan un grupo alquilo y Cp representa ciclopentadienido.

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)A, (I)B, (I)A1 y (I)B1, que se describe en el método A, en la etapa "a" un compuesto de fórmula 1 reacciona con un compuesto de fórmula 2 para rendir una sulfonamida de fórmula 3. En la etapa "b", opcionalmente se introduce un grupo en la fracción sulfonamido, dando un compuesto de fórmula 4. En la etapa "c" una metilcetona de fórmula 6 se prepara en un procedimiento de dos etapas que involucra una reacción tipo Heck seguida de hidrólisis ácida. En la etapa "c1" se prepara una metilcetona de fórmula 5 desde un compuesto de fórmula 3 en un procedimiento de dos etapas que involucra una reacción tipo

Heck seguida de hidrólisis ácida. En la etapa "b1", opcionalmente se introduce un grupo en la fracción sulfonamido de un compuesto de fórmula 5, dando un compuesto de fórmula 6. En la etapa "d" y "d1" una cetona de fórmula 5 o 6 respectivamente se transforma en la correspondiente *α*-bromo cetona de fórmula 7, a través de un método de bromación apropiado. En la etapa "e" se consigue la generación del sistema triazol mediante condensación con un derivado de tiourea o tioamida de fórmula 8 para rendir un compuesto de fórmula 9. En la etapa "f" el anillo tiazol se halógena para rendir un compuesto de fórmula 10. En la etapa "g", un compuesto de fórmula 10 en el que R1 es NH₂, se protege en el grupo amino dando lugar a un compuesto de fórmula 11. En la etapa "h" un compuesto de fórmula 10, en el que R1 es diferente de NH₂, se somete a una reacción de acoplamiento cruzado adecuada para la formación de enlaces carbono-carbono, para rendir un compuesto de fórmula (I)A; en la etapa "h1" un compuesto de fórmula 11 se somete a la reacción de acoplamiento cruzado mencionada arriba, para rendir un compuesto de fórmula 13. Dichas reacciones, las cuales son bien conocidas en la técnica, implican el acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado de fórmula general 12, como por ejemplo, un compuesto organoboro, organoestaño, organocinc, organoaluminio u organocirconio y similares. En la etapa "i" un compuesto de fórmula 13 reacciona con un agente hidrolizante apropiado para rendir un compuesto de fórmula (I)U1. En la etapa "j" un compuesto de fórmula (I)A donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se transforma en el correspondiente compuesto de fórmula (I)B. En la etapa "j1" un compuesto de fórmula (I)U1 donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno se transforma en el correspondiente compuesto de fórmula (I)V1.

De acuerdo con la etapa "a" del método A, un compuesto de fórmula 1 reacciona con un cloruro de sulfonilo de fórmula 2 en presencia de una base apropiada, como por ejemplo, piridina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina (TEA), en el disolvente apropiado como piridina, diclorometano (DCM) o THF, a una temperatura en el intervalo desde aproximadamente 0°C hasta reflujo y durante un tiempo variable entre aproximadamente 1 hasta 8 h.

De acuerdo con la etapa "b" del método A, un compuesto de fórmula 3 reacciona opcionalmente con un reactivo apropiado como anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo, cloruro de *p*-metoxibencilo, un cloruro de alcoxilquilo, tal como cloruro de metoximetilo, un cloruro de acilo, tal como cloruro de acetilo, un cloruro de alcocarbonilo, tal como cloroformiato de etilo, o similares, opcionalmente en presencia de una base apropiada tal como dimetilaminopiridina, TEA, DIPEA, en el disolvente apropiado como DCM, acetonitrilo, piridina o THF, a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta t.a y durante un tiempo variable desde 1 hasta 6 h.

De acuerdo con la etapa "b1" del método A, la transformación opcional del compuesto de fórmula 5 en un compuesto de fórmula 6 se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "b" del método A.

De acuerdo con la etapa "c" del método A, un compuesto de fórmula 4 reacciona con un vinil N-alquilo, preferentemente éter vinil *N*-butílico, en presencia de una base como TEA, un ligando fosfina como 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP) y en presencia de un catalizador apropiado como acetato de paladio, en el disolvente apropiado como etilenglicol, a una temperatura en el intervalo desde 80 hasta 150°C en una botella cerrada bajo atmósfera de nitrógeno y durante un tiempo entre 1 y aproximadamente 12 h. El intermedio así preparado se hidroliza en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico (HCl), en el disolvente apropiado como dioxano o THF a temperatura ambiente y durante un tiempo en el intervalo desde 1 hasta aproximadamente 6 h para formar un compuesto de fórmula 6.

De acuerdo con la etapa "c1" del método A, la transformación de un compuesto de fórmula 3 en un compuesto de fórmula 5 se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "c" del método A.

De acuerdo con la etapa "d" del método A, un compuesto de fórmula 5 reacciona con un agente bromante apropiado como perbromuro de bromuro de piridinio o perbromuro de tetrabutil amonio, en el disolvente apropiado como THF o DCM, a una temperatura en el intervalo desde 60 hasta 100°C en un aparato de microondas o en las condiciones térmicas clásicas y durante un tiempo en el intervalo de 15 min hasta 3 h. Alternativamente, la bromación de un compuesto de fórmula 5 se consigue en un procedimiento de dos etapas que involucra primero la reacción de compuestos 5 con trimetilsilil trifluorometanosulfonato en presencia de una base como TEA o DIPEA, en el disolvente apropiado como DCM o THF, a una temperatura en el intervalo de -10 hasta 0°C y durante un tiempo en el intervalo de 10 a 30 min. El trimetilsilil enoléter resultante se trata entonces con N-bromosuccinimida, en el disolvente apropiado como DCM o THF, a una temperatura en el intervalo de -10°C hasta 0°C y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta 1 h.

De acuerdo con la etapa "d1" del método A, la transformación de un compuesto de fórmula 6 en un compuesto de fórmula 7 se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "d" del método A.

De acuerdo con la etapa "e" del método A, un compuesto de fórmula 7 reacciona con un derivado tiourea o tioamida de fórmula 8, en el disolvente apropiado como etano o metanol (MeOH), a una temperatura en el intervalo de 60°C hasta reflujo, en un aparato de microondas o en las condiciones térmicas clásicas y durante un tiempo en el intervalo de 15 min hasta 3 h. De acuerdo con la etapa "f" del método A, un compuesto de fórmula 9 reacciona con un agente de bromación apropiado como N-bromosuccinimida, en el disolvente apropiado como DCM o THF, o Br₂ en el disolvente apropiado como ácido acético, opcionalmente en presencia de KOAc, a temperatura ambiente y durante un tiempo en el intervalo de 1 hasta 6 h.

De acuerdo con la etapa "g" del método A, un compuesto de fórmula 10 donde R1 es NH₂ reacciona con un agente protector apropiado. Se prefiere la reacción con dimetilformamida dimetil acetal en el disolvente apropiado como dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente y durante un tiempo en el intervalo de 1 a 16 h.

- 5 De acuerdo con la etapa "h" del método A, un compuesto de fórmula 10, donde R1 es diferente de NH₂, se acopla entrecruzadamente a un compuesto organometálico apropiado de fórmula general 12, como por ejemplo, un compuesto organoboro (reacción de Suzuki), un compuesto organoestaño (reacción de Stille), un compuesto organocinc, organoaluminio u organocirconio (reacción de Negishi) y similares para rendir un compuesto de fórmula (I)A. Dichas reacciones son bien conocidas entre los expertos en la técnica. La reacción preferida es la reacción de Suzuki donde un derivado boronato apropiado se usa en presencia de un catalizador de base paladio, como por ejemplo, complejo paladio dicloruro difenilfosferroceno con DCM, y una base apropiada, como CsCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Rb₂CO₃, NaOH, CsF y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente como DMF, dimetilsulfóxido, agua, dimetoxietano (DME), 1,4-dioxano, THF o similares, y mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre 100 y 120°C, en un aparato de microondas o en las condiciones térmicas clásicas, durante un tiempo en el intervalo de 1 hasta 16 h.
- 10
- 15 De acuerdo con la etapa "h1" del método A, la transformación de un compuesto de fórmula 11 en un compuesto de fórmula 13 se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "h" del método A.

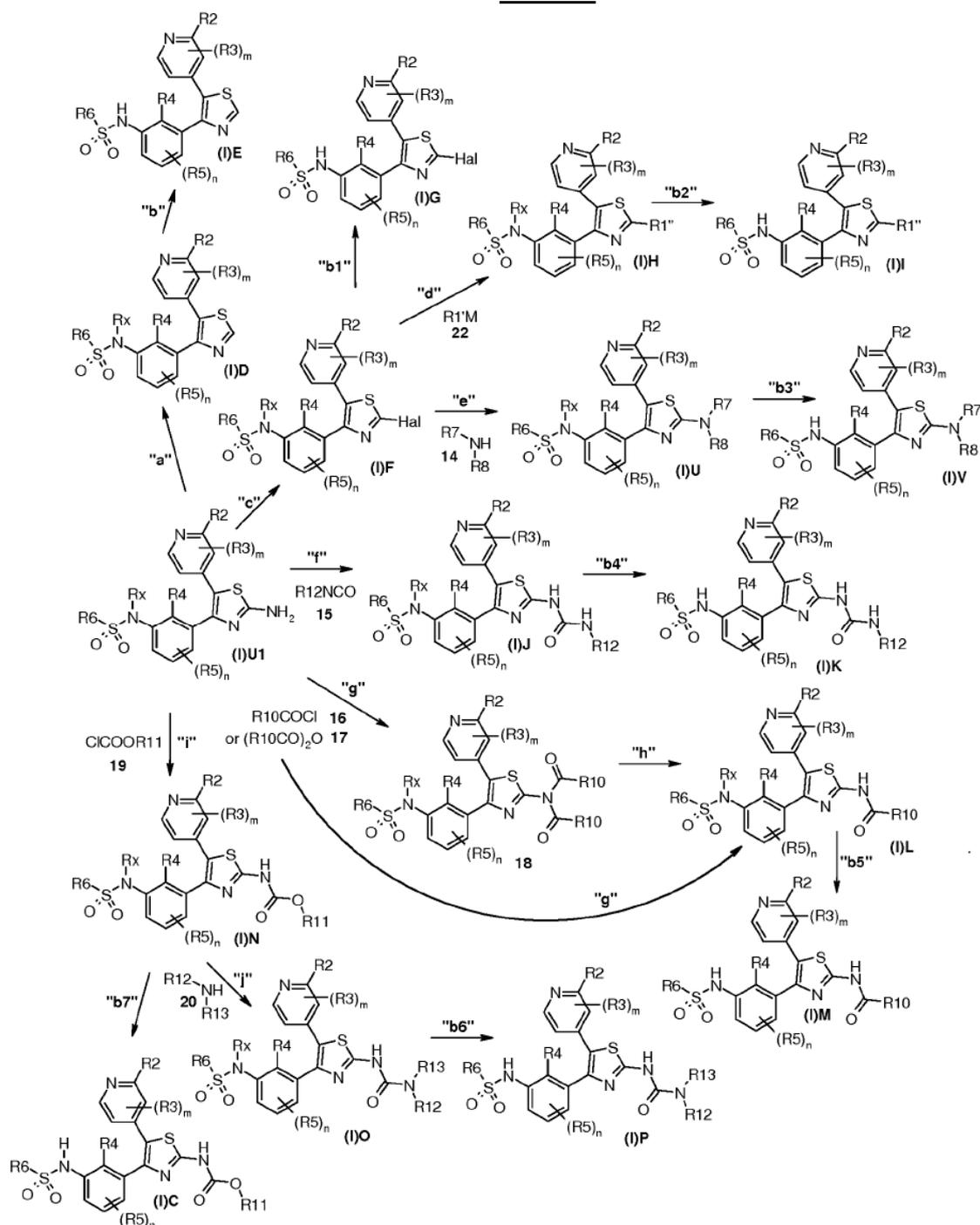
- 20 De acuerdo con la etapa "i" del método A, un compuesto de fórmula 13 reacciona con un agente de hidrólisis apropiado, dependiendo de la naturaleza del grupo protector PG', para formar un compuesto de fórmula (I)U1. Por ejemplo, cuando dicho grupo protector se representa mediante un grupo dimetilaminoimino, la desprotección se consigue usando amoníaco 7N en MeOH, etilendiamina en etanol, hidrato de litio o hidrato de sodio en mezclas agua/THF o MeOH o etanol, a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 8 a 96 h.

- 25 De acuerdo con la etapa "j" del método A, el compuesto de fórmula (I)A, donde Rx es Rx', se transforma en un compuesto de fórmula (I)B, usando condiciones dependiendo de la naturaleza de dicho grupo Rx'. Por ejemplo, cuando dicho grupo se representa mediante un metoximetilo, un bencilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo o similares, la eliminación se puede llevar a cabo usando ácidos fuertes como ácido trifluoroacético (TFA) o HCl. Dicha reacción se puede realizar opcionalmente en presencia de un co-solvente apropiado como agua, THF o 1,4-dioxano, a una temperatura en el intervalo desde temperatura ambiente hasta 90°C y durante un tiempo en el intervalo de 1 h hasta aproximadamente 8 h. Cuando dicho grupo es representado por ejemplo por un acetilo, un grupo etoxicarbonilo o similares, la eliminación se puede realizar usando una base como TEA o DIPEA en MeOH o etanol, o usando una solución acuosa de una base inorgánica como carbonato sódico o potásico, hidróxido sódico o potásico o similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo a temperaturas en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 48 h.
- 30

- 35 De acuerdo con la etapa "j1" del método A, el compuesto de fórmula (I)U1 se transforma en un compuesto de fórmula (I)V1, como se describe bajo la etapa "j" anterior.

Un compuesto de fórmula (I), preparado de acuerdo con el método A descrito arriba, se puede seguir transformando en otro compuesto de fórmula (I) siguiendo procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 40 Por ejemplo, cuando R1 se representa mediante un grupo NH₂ (compuesto de fórmula (I)U1), dicho compuesto se puede seguir transformando en otro compuesto de fórmula (I)C, (I)D, (I)E, (I)F, (I)G, (I)H, (I)I, (I)J, (I)K, (I)L, (I)M, (I)N, (I)O, (I)P, (I)U o (I)V de acuerdo con el método B mostrado abajo.

Método B

En el esquema anterior m, n, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R10, R11, R12, R13, Rx y Hal son como se define arriba y R1" es un alqueno (C₂-C₈) opcionalmente sustituido, cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo o heteroarilo.

- 5 En un proceso sintético para la preparación de compuestos de fórmula (I)C, (I)D, (I)E, (I)F, (I)G, (I)H, (I)I, (I)J, (I)K, (I)L, (I)M, (I)N, (I)O, (I)P, (I)U o (I)V, que se describe en el método B, en la etapa "a" un compuesto de fórmula (I)U1 preparado como se describe en el método A, se somete a una reacción tipo Sandmeyer seguida de la reducción de la sal de diazonio intermedia, para rendir un compuesto de fórmula general (I)D. En la etapa "b", el compuesto de fórmula (I)D donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)E. En la etapa "c" un compuesto de fórmula (I)U1 se somete a una reacción tipo Sandmeyer seguida de la reacción con un agente halogenante apropiado para rendir un halo-derivado de fórmula (I)F. En la etapa "b1", el compuesto de fórmula (I)F donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)G. En la etapa "d" un compuesto de fórmula (I)F se
- 10

transforma en un compuesto de fórmula I(H) explotando cualquier de las reacciones de acoplamiento cruzado apropiadas para la formación de enlaces carbono-carbono. Dichas reacciones, que son bien conocidas en la técnica, implican el acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado de fórmula 22, como por ejemplo, un compuesto organoboro, organoestaño, organocinc, organoaluminio u organocirconio y similares. En la etapa "b2", un compuesto de fórmula (I)H donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)I. En la etapa "e", un compuesto de fórmula (I)F se convierte en un compuesto de fórmula (I)U mediante reacción con una amina de fórmula 14. En la etapa "b3", un compuesto de fórmula (I)U donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)V. En la etapa "f" un compuesto de fórmula (I)U1 se condensa con un isocianato de fórmula 15 para rendir un derivado de urea de fórmula (I)J. En la etapa "b4" un compuesto de fórmula (I)J donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)K. En la etapa "g" un compuesto de fórmula (I)U1 se condensa con un compuesto de fórmula 16 o 17 para rendir un derivado imido de fórmula 18 o directamente un compuesto de fórmula (I)L. De lo contrario el último se puede obtener en la etapa "h" de un compuesto de fórmula 18 mediante hidrólisis selectiva de uno de los grupos acilo, que se puede obtener bajo condiciones básicas. En la etapa "b5", un compuesto de fórmula (I)L donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)M. En la etapa "i" un compuesto de fórmula (I)U1 reacciona con un cloroformiato de fórmula 19 para rendir un derivado carbamato de fórmula (I)N. En la etapa "j" el último se convierte en un derivado urea de fórmula (I)O mediante reacción con una amina de fórmula 20. En la etapa "b6", un compuesto de fórmula (I)O donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)P. En la etapa "b7", un compuesto de fórmula (I)N donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el compuesto correspondiente de fórmula (I)C.

De acuerdo con la etapa "a" del método B, la síntesis de un compuesto de fórmula (I)D a partir de un compuesto de fórmula (I)U1 se lleva a cabo preparando un asal de diazonio, lo que se puede realizar usando nitrito sódico en agua o disolventes acuosos, en presencia de un ácido mineral, tal como HCl, ácido sulfúrico y similares, seguido de reducción de dicha sal, que se puede realizar usando un alcohol como etanol o un agente reductor apropiado como ácido hipofosforoso. Alternativamente la sal de diazonio se puede obtener usando nitrito de isoamilo en un disolvente apropiado como DCM, DME, THF y similares a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo desde 30 min hasta unos 24 h.

De acuerdo con la etapa "b" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)D en el compuesto correspondiente de fórmula (I)E se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "c" del método B, la transformación del compuesto de fórmula (I)U1 en un compuesto de fórmula (I)F se lleva a cabo mediante un protocolo Sandmeyer. Esto se realiza preparando una sal de diazonio, lo cual se puede hacer usando nitrito sódico en agua o disolventes acuosos, en presencia de un ácido mineral, como HCl, ácido sulfúrico y similares, siguiendo el tratamiento con una sal de haluro. Se prefiere la bromación, y correspondientemente la sal de haluro preferida es CuBr. Alternativamente, se puede llevar a cabo la yodación, la cual se consigue usando KI, NaI, CsI, CuI opcionalmente en presencia de yodo. Alternativamente la sal de diazonio se puede obtener usando nitrito de isoamilo o nitrito de *tert*-butilo en un disolvente apropiado como acetonitrilo, DCM, DME, THF y similares a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unos 3 días. De acuerdo con la etapa "b1" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)F en el correspondiente compuesto de fórmula (I)G se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "d" del método B, un compuesto de fórmula (I)F se acopla entrecruzadamente con un compuesto organometálico de fórmula general 22, como por ejemplo un compuesto organoboro (reacción de Suzuki), un compuesto organoestaño (reacción de Stille), un compuesto organocinc, organoaluminio u organocirconio (reacción de Negishi) y similares. Dichas reacciones son bien conocidas por los expertos en la materia. La reacción preferida es la reacción de Suzuki donde se usa un boronato de arilo o heteroarilo apropiado en presencia de un catalizador basado en paladio, como por ejemplo, paladio-tetrakis (trifenilfosfina)(Pd(PPh₃)₄) y una base apropiada, como Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Rb₂CO₃, NaOH, CsF y similares. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente como DMF, dimetilsulfóxido, agua, DME, 1,4-dioxano, THF o similares, y una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo de 20°C a reflujo y durante un tiempo de 30 min hasta unas 24 h. De acuerdo con la etapa "b2" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)F en el correspondiente compuesto de fórmula (I)H en el correspondiente compuesto de fórmula (I)I se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "e" del método B, la reacción de un compuesto de fórmula (I)F con un compuesto de fórmula 14 se puede llevar a cabo en el disolvente apropiado como dimetilacetamida, DMF, acetonitrilo o similares opcionalmente en presencia de una base apropiada como TEA o DIPEA. La reacción se puede llevar a cabo en un aparato de microondas o en las condiciones térmicas clásicas, a una temperatura en el intervalo de 80 a 120°C y durante un tiempo en el intervalo de 1 h hasta 2 días. De acuerdo con la etapa "b3" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)U en el compuesto correspondiente de fórmula (I)V se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "f" del método B, la reacción de un compuesto de fórmula (I)U1 con un compuesto de fórmula 15 se puede llevar a cabo en el disolvente apropiado como 1,4-dioxano, THF, DME a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente a reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 5 h hasta 2 días. De acuerdo con la etapa "b4" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)J en el compuesto correspondiente de fórmula (I)K se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "g" del método B, la reacción de un compuesto de fórmula (I)U1 con un compuesto de fórmula 16 o 17 se puede llevar a cabo en presencia de una base apropiada como TEA o DIPEA o piridina, en el disolvente apropiado como DCM, THF, 1,4-dioxano o acetonitrilo a temperatura ambiente y durante un tiempo en el intervalo de 1 hasta unas 8 h.

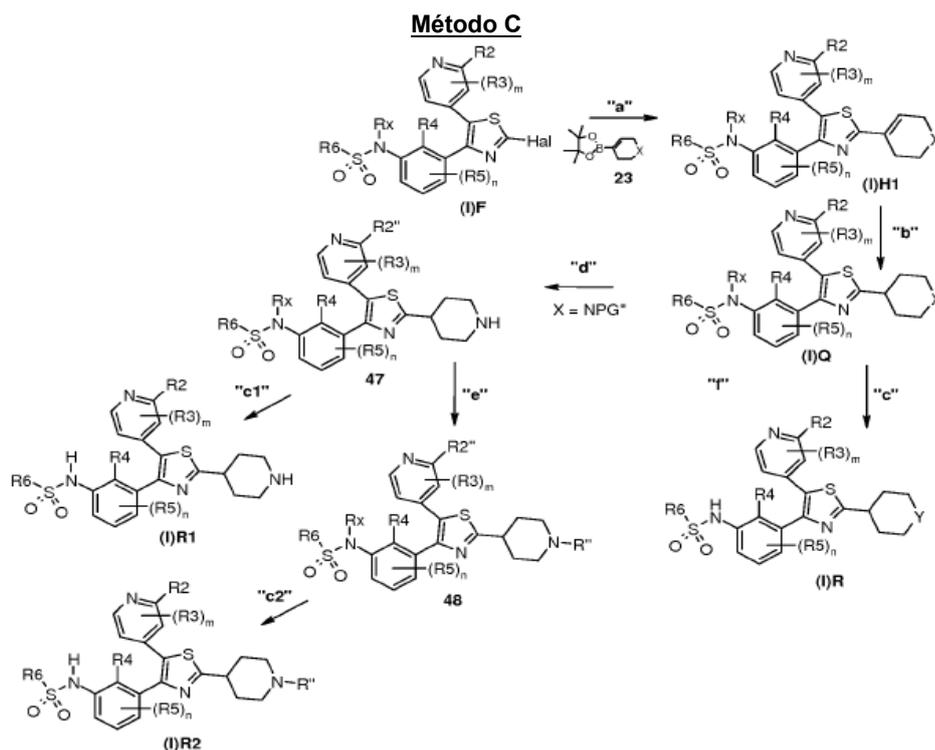
De acuerdo con la etapa "h" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula 18 en un compuesto de fórmula (I)L se lleva a cabo mediante hidrólisis selectiva usando condiciones hidrolíticas básicas, como TEA en MeOH o solución acuosa diluida de NaOH o LiOH en el disolvente apropiado como etanol, MeOH o THF a temperatura ambiente y durante un tiempo en el intervalo de 1 hasta 6 h. De acuerdo con la etapa "b5" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)L en el correspondiente compuesto de fórmula (I)M se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "i" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)U1 en un compuesto de fórmula (I)N se consigue mediante reacción con un cloroformiato de fórmula 19 en el disolvente apropiado como THF, DMF, DCM, cloroformo, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo de unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo variable desde unos 30 min hasta unas 96 h. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un secuestrante de protones oportuno, como TEA, DIPEA o piridina.

De acuerdo con la etapa "b7" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)N en el correspondiente compuesto de fórmula (I)C se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "j" del método B, un compuesto de fórmula (I)O se obtiene a partir de un compuesto de fórmula (I)N mediante reacción con una amina apropiada de fórmula 20. Dicha reacción se lleva a cabo típicamente en el disolvente apropiado, como dimetilsulfóxido, THF, DMF, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, tolueno o mezclas de los mismos, opcionalmente en presencia de otra base como TEA, DIPEA, diazabicycloundeceno o un reactivo organometálico como un reactivo de Grignard o trimetil aluminio, a una temperatura en el intervalo desde unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo variable desde unos 30 min hasta unas 96 h. De acuerdo con la etapa "b6" del método B, la conversión de un compuesto de fórmula (I)O en el correspondiente compuesto de fórmula (I)P se lleva a cabo como se describe bajo la etapa "j" del método A.

En otro proceso sintético general, descrito en el método C mostrado abajo, se describe la síntesis de un compuesto de fórmula (I) donde R1 es un grupo heterocíclico; en particular, se prepara un compuesto de fórmula (I)H1 y se sigue procesando en un compuesto de fórmula (I)Q, (I)R, (I)R1 o (I)R2.



En el esquema anterior m, n, R2, R3, R4, R5, R6, Rx y Hal son como se define arriba; R2" es como R2 o NR18COR22, donde R18 y R22 son como se define arriba.

Y es S, O, NH p un grupo NR"', donde R"' es un alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo.

- 5 En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)H, (I)Q, (I)R, (I)R1 y (I)R2, que se describe en el método C, en la etapa "a" un compuesto de fórmula (I)F reacciona con un compuesto de fórmula 23 de acuerdo con un protocolo Suzuki, para rendir un compuesto de fórmula (I)H1. En la etapa "b" un compuesto de fórmula (I)H1 se somete a hidrogenación catalítica para rendir un compuesto de fórmula (I)Q. En la etapa "c", cuando X es S, O, NH o NR', se obtiene un compuesto de fórmula (I)R. En la etapa "d", cuando X es un grupo NPG", se obtiene un compuesto de fórmula 47 mediante eliminación selectiva suave del grupo PG". En la etapa "e", un compuesto de fórmula 47 se somete a aminación reductiva, para conseguir un compuesto de fórmula 48. En la etapa "c1" o "c2" se obtiene respectivamente un compuesto de fórmula (I)R1 o (I)R2.

- 15 De acuerdo con la etapa "a" del método C, un derivado heterocicloalqueno de fórmula 23 se acopla a un compuesto de fórmula (I)F de acuerdo con un protocolo de reacción Suzuki. Dicha reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como carbonato de cesio o carbonato o fosfato potásico y en presencia de un catalizador apropiado como el complejo de dicloruro de paladio y difenilfosfinoferroceno con DCM usando mezclas de DME/agua o 1,4-dioxano/agua, como sistema de disolventes. La reacción se completa en el disolvente apropiado, como mezclas DME/agua o 1,4-dioxano/agua, en un aparato de microondas o en las condiciones térmicas clásicas, a una temperatura en el intervalo de 90 a 120°C y durante un tiempo en el intervalo de 1 h hasta unas 16 h.

- 20 De acuerdo con la etapa "b" del método C, la reducción de un compuesto de fórmula (I)H1 para dar un compuesto de fórmula (I)Q se lleva a cabo usando cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica para la reducción de un enlace doble de carbono, por ejemplo con formiato amónico en presencia de un catalizador como paladio en 10% de carbón vegetal o carbonato de paladio en 10% de carbón vegetal en un disolvente apropiado como MeOH o etanol a reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 4 h a unas 16 h. Alternativamente la reducción se puede realizar mediante hidrogenación en un aparato Parr a una presión en el intervalo de 20 a 50 psi en presencia de un catalizador como paladio en 5 o 10% de carbón vegetal a temperatura ambiente durante un tiempo en el intervalo de 2 hasta unas 6 h.

De acuerdo con la etapa "c" del método C, la conversión de un compuesto de fórmula (I)Q en el correspondiente compuesto de fórmula (I)R se completa como se describe en la etapa "j" del método A.

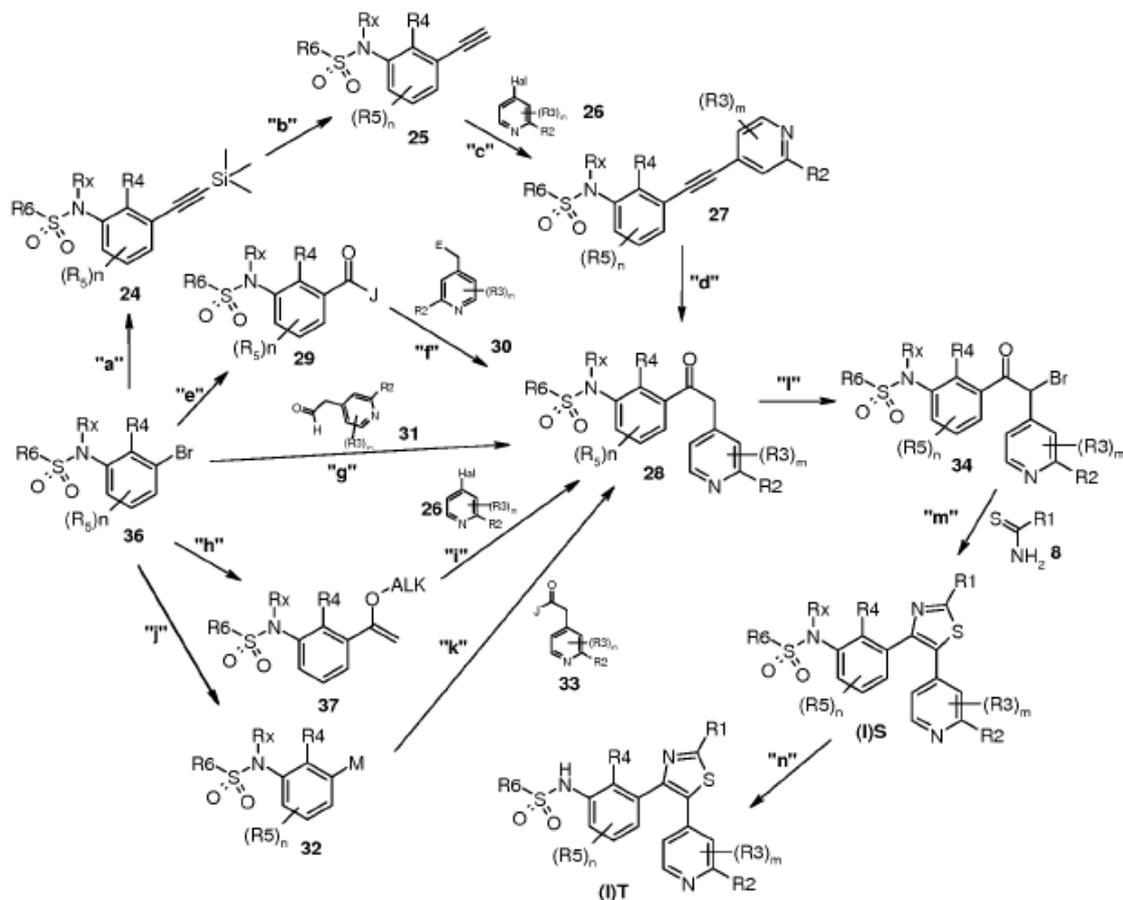
- 30 De acuerdo con la etapa "d" del método C, la eliminación selectiva del grupo PG" a partir de un compuesto de fórmula (I)Q para conseguir un compuesto de fórmula 47 se puede completar usando condiciones ácidas o reductoras. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo usando ácidos fuertes, como TFA, opcionalmente en presencia de un co-solvente apropiado, como DCM, a temperaturas en el intervalo de 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 48 h. Alternativamente, cuando PG" es un grupo bencilo o benciloxi, dicha reacción se lleva a cabo usando condiciones reductoras, tales como H₂ en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más a menudo paladio, el cual se puede usar como tal o soportado en carbono, en un disolvente apropiado como por ejemplo, THF, 1,4-dioxano, DMF, MeOH, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos.

- 40 De acuerdo con la etapa "c1" del método C, la conversión de un compuesto de fórmula 47 en el correspondiente compuesto de fórmula (I)R1 se completa como se describe en la etapa "j" del método A.

- 45 De acuerdo con la etapa "e" del método C, la aminación reductiva de un compuesto de fórmula 47 para rendir un compuesto de fórmula 48 se completa mediante la reacción con el derivado carbonilo apropiado, como un aldehído, una cetona o sus correspondientes derivados acetal. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor apropiado, como cianoborohidruro sódico o triacetoxiborohidruro sódico, en el disolvente apropiado, como MeOH o una mezcla ácido acético-MeOH, a una temperatura en el intervalo entre temperatura ambiente hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 1 hasta unas 24 h.

De acuerdo con la etapa "c2" del método C, la conversión de un compuesto de fórmula 48 en el correspondiente compuesto de fórmula (I)R2 se completa como se describe en la etapa "j" del método A.

- 50 En otro proceso sintético general, un compuesto de fórmula general (I)S o (I)T se prepara de acuerdo con el método D mostrado abajo.

Método D

En el esquema anterior m, n, R2, R3, R4, R5, R6, Rx y Hal son como se define arriba; J es un halógeno, como cloruro, o bromuro, un grupo O-alquilo o un grupo -N(CH₃)O-alquilo, donde alquilo es como se define arriba; E es hidrógeno o un grupo alcocarbonilo;

En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)S y (I)T, el cual se describe en el método D, en la etapa "a" un compuesto de fórmula 36, el cual, cuando Rx es hidrógeno corresponde a un compuesto de fórmula 3 o cuando Rx es Rx' corresponde a un compuesto de fórmula 4 descrito en el esquema A, se somete a una reacción tipo Sonogashira con trimetilsililacetileno para formar un intermedio de fórmula 24. En la etapa "b" la desililación del último rinde otro intermedio de fórmula 25, que tras un segundo acoplamiento tipo Sonogashira con un compuesto de fórmula 26 en la etapa "c", rinde un derivado acetileno de fórmula 27. La hidratación del último se lleva a cabo en la etapa "d" para formar un intermedio cetona clave de fórmula 28. Alternativamente, en la etapa "e" un compuesto de fórmula 36 se transforma en un compuesto de fórmula 29 por metalación, por ejemplo con cloruro de isopropil magnesio o butil litio y desactivación con un reactivo apropiado de fórmula Hal-CO-J. Alternativamente, la desactivación con CO₂ seguido de activación de ácido carboxílico o una carboxilación catalizada por paladio puede rendir el mismo compuesto de fórmula 29. En la etapa "f" el último reacciona con un compuesto de fórmula 30, el cual usualmente se transforma primero en el anión metálico correspondiente, para dar el intermedio clave de fórmula 28. Alternativamente, en la etapa "g" un compuesto de fórmula 36 se transforma directamente en un compuesto de fórmula 28 mediante un acoplamiento cruzado catalizado por paladio con un aldehído apropiado de fórmula 31. Alternativamente en la etapa "h" un compuesto de fórmula 36 se transforma en un compuesto de fórmula 37, el cual en una etapa "i" reacciona en una reacción tipo Heck con un compuesto apropiado de fórmula 26 para rendir el intermedio clave 28. Alternativamente en la etapa "j" un compuesto de fórmula 36 se transforma en un derivado organometálico de fórmula 32, como por ejemplo, un compuesto organolitio, organoboro u organomagnesio, que a su vez en la etapa "k" reacciona con un electrófilo apropiado de fórmula 33, para formar un compuesto de fórmula 28. Una transformación tal puede llevarse a cabo siguiendo múltiples metodologías, dependiendo de la naturaleza de M y J como cualquier experto en la materia puede apreciar fácilmente. En la etapa "l" la halogenación del intermedio 28 rinde un compuesto de fórmula 34, el cual, en la etapa "m" reacciona con un derivado tiourea o tioamida apropiado de fórmula 8 para rendir un compuesto tiazol de fórmula (I)S. En la etapa "n" el último se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I)T.

De acuerdo con la etapa "a" del método D, un compuesto de fórmula 36 reacciona con trimetilsililacetileno en presencia de un catalizador de paladio apropiado, como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄ y similares, y de un catalizador de

cobre apropiado, como CuI. Dicha reacción se lleva a cabo en presencia de una base apropiada, como TEA, dietilamina, diisopropilamina y similares, opcionalmente en presencia de un ligando fosfina, como trifenilfosfina. La reacción se lleva a cabo normalmente a temperaturas en el intervalo de -20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 48 h. De acuerdo con la etapa "b" del método D, el grupo trimetilsililo se elimina usando una base como KOH, NaOH, K₂CO₃, en un disolvente como MeOH, etanol o similares o usando una sal de fluoruro apropiada, como KF, N-Bu₄NF en disolventes como THF, DME, DMF o similares. De acuerdo con la etapa "c" del método D, un compuesto de fórmula 25 se transforma en un compuesto de fórmula 27 por reacción con un haluro aromático apropiado de fórmula 26 siguiendo las condiciones descritas bajo la etapa "a" del método D. De acuerdo con la etapa "d" del método D, la hidratación del alquino de fórmula 27 para dar un compuesto de fórmula 28 se completa usando, por ejemplo, ácido acético, TFA, ácido trifluorometanosulfónico, ácido sulfúrico, Hg(OTf)₂, HgSO₄, NaHSO₃ y similares en un disolvente acuoso apropiado como acetonitrilo, 1,4-dioxano, acetona, etanol o similares a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 1 h hasta 72 h.

De acuerdo con la etapa "e" del método D, la transformación de un compuesto de fórmula 36 en un compuesto de fórmula 29 se puede llevar a cabo de numerosas formas. Una de tales formas implica metalación con un compuesto organometálico apropiado como, por ejemplo, butil litio o cloruro de isopropil magnesio, seguido de desactivación con un reactivo de fórmula Hal-CO-J. Dichas reacciones se llevan a cabo normalmente en una atmósfera inerte usando un disolvente apropiado como, por ejemplo, THF, 1,4-dioxano, DME o similares, a una temperatura en el intervalo de -80°C hasta temperatura ambiente. Alternativamente, la desactivación se puede completar con hielo seco, y el ácido carboxílico resultante se puede activar para formar un compuesto de fórmula 29 siguiendo cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. De acuerdo con la etapa "f" del método D, un compuesto de fórmula 30 reacciona con una base fuerte como hexametildisilazano sódico (NaHMDS), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), litio diisopropilamida (LDA), un reactivo de Grignard y similares, a continuación condensación con un compuesto de fórmula 29. Dicha reacción se realiza típicamente usando una variedad de solventes como tolueno, THF, 1,4-dioxano, DME, o similares a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 24 h.

De acuerdo con la etapa "g" del método D, la transformación de un compuesto de fórmula 36 en un compuesto de fórmula 28 se puede completar por reacción con un aldehído apropiado de fórmula 31. Dicha reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de un catalizador apropiado, como Pd(dba)₂ o Pd(OAc)₂, y una base como por ejemplo pirrolidina, opcionalmente en presencia de un ligando adicional, como DPPP y de tamices moleculares. Dicha reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes como por ejemplo, DMF a una temperatura en el intervalo entre 80°C hasta reflujo, durante un tiempo variable desde 1 h hasta 10 h. De acuerdo con la etapa "h" del método D, la transformación de un compuesto de fórmula 36 en un compuesto de fórmula 37 se puede completar mediante la reacción con vinil-N-alquiléter, preferentemente vinil-N-butiléter, en presencia de una base como TEA, un ligando fosfina como DPPP y en presencia de un catalizador apropiado como acetato de paladio, en un disolvente apropiado como etilenglicol, a una temperatura en el intervalo entre 80°C hasta 120°C en un frasco cerrado bajo atmósfera de nitrógeno y durante un tiempo en el intervalo entre 1 hasta 6 h.

De acuerdo con la etapa "i" del método D, la transformación de un compuesto de fórmula 37 en un compuesto de fórmula 28 se puede completar usando un protocolo Mizoroki-Heck, donde el derivado olefina 37 reacciona con un haluro de arilo de fórmula 26 en presencia de un catalizador de base paladio, como por ejemplo Pd(PPh₃)₄, y una base apropiada, como TEA y similares. Tal reacción se lleva a cabo normalmente en disolventes como DMF, THF, 1,4-dioxano, DME, o similares a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 24 h.

De acuerdo con la etapa "j" del método D, un compuesto de fórmula 36 se transforma en un derivado organometálico de fórmula 32, tal como organolitio, organoboro u organomagnesio o similares. Dicho compuesto se puede obtener de formas diversas dependiendo de la propia naturaleza del organometálico. Por ejemplo, los compuestos organolitio se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula 36 con butillitio o *tert*-butillitio. Los compuestos organoboro se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula 36 con un compuesto de boro apropiado, como bis(pinacolato)diboro, pinacolborano, o similares en presencia de un catalizador de paladio apropiado, como acetato de paladio, PdCl₂(dppf) [(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)] y de una base apropiada, como KOAc, TEA y similares, en disolventes como DMF, dimetilsulfóxido, DME, 1,4-dioxano, THF o similares, a una temperatura en el intervalo de 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 24 h. Los compuestos organomagnesio se pueden obtener por reacción de un compuesto de fórmula 36 con un derivado de magnesio apropiado, como cloruro de isopropil magnesio, o magnesio metálico en disolventes como DME, 1,4-dioxano, THF o similares, a una temperatura en el intervalo de -78°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 24 h.

De acuerdo con la etapa "k" del método D, un compuesto de fórmula 32 se transforma en un compuesto de fórmula 28 por acoplamiento con un reactivo apropiado de fórmula 33. Las condiciones para dicho acoplamiento dependen de la naturaleza del compuesto organometálico 32 y del reactivo de fórmula 33. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula 32 es un compuesto organoboro, el acoplamiento se puede conseguir con un compuesto de fórmula 33. Dicha reacción se realiza normalmente en presencia de un catalizador basado en paladio, como por ejemplo PdCl₂ o Pd(OAc)₂, y una base apropiada, como K₃PO₄, Cs₂CO₃, K₂CO₃, Rb₂CO₃, NaOH, CsF, o similares, en un disolvente como DME, 1,4-dioxano, THF o similares, a una temperatura en el intervalo de -20°C hasta reflujo y durante un

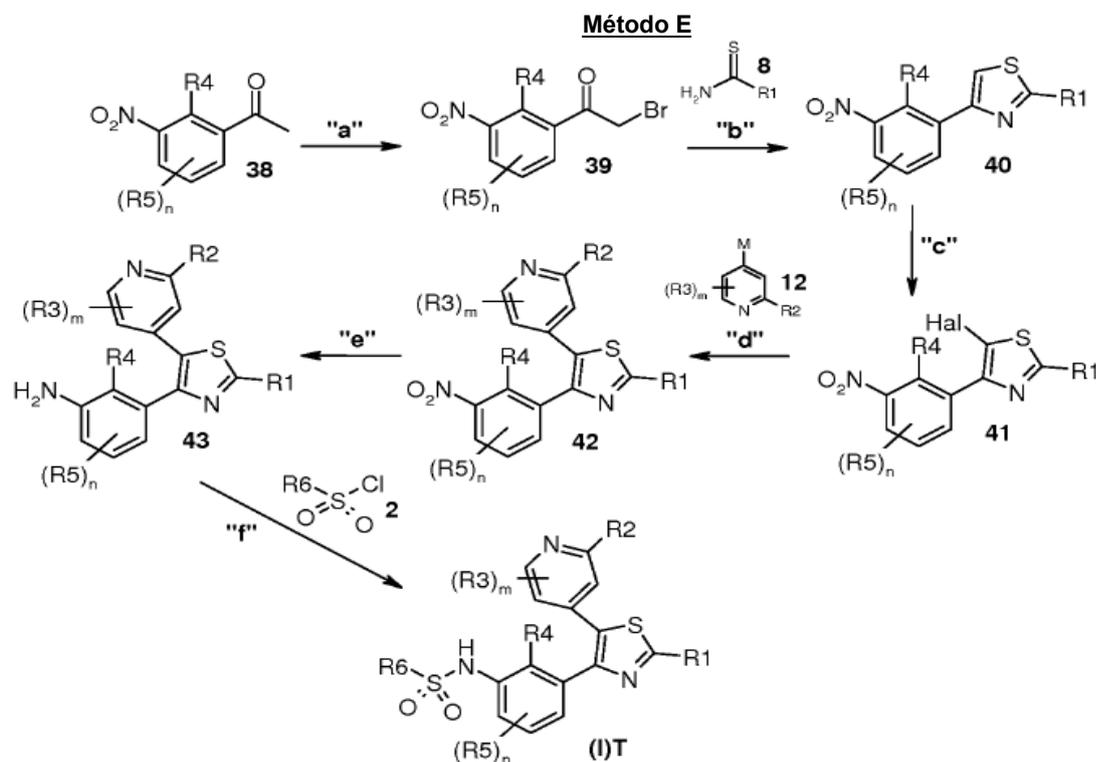
tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 24 h. Cuando 32 es un compuesto organomagnesio el acoplamiento se puede conseguir convenientemente con un éster o amida de Weinreb de fórmula 33. Dichas reacciones se realizan normalmente en un disolvente como DME, 1,4-dioxano, THF o similares, a una temperatura en el intervalo de -20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 24 h.

- 5 De acuerdo con la etapa "l" del método D, un compuesto de fórmula 28 reacciona con un agente bromante apropiado como Br₂, N-bromosuccinimida, piridinio bromuro perbromuro o tetrabutilamonio perbromuro, en el disolvente apropiado como THF o DCM, a una temperatura en el intervalo de 60 a 100°C en un aparato de microondas o en las condiciones térmicas clásicas y durante un tiempo en el intervalo de 15 min hasta 3 h. Alternativamente la bromación de un compuesto de fórmula 28 se consigue en un procedimiento de dos etapas implicando primero la reacción de un compuesto de fórmula 28 con trimetilsilil trifluorometansulfonato en presencia de una base como TEA o DIPEA, en el disolvente apropiado como DCM o THF, a una temperatura en el intervalo de -10 hasta 0°C y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta 1 h.

- De acuerdo con la etapa "m" del método D, un compuesto de fórmula 34 reacciona con un compuesto de fórmula 8 en el disolvente apropiado como etanol o MeOH, a una temperatura en el intervalo de 60°C hasta reflujo en un aparato de microondas o en las condiciones térmicas clásicas, durante un tiempo en el intervalo de 15 min hasta 3 h. De acuerdo con la etapa "n" del método D la conversión de un compuesto de fórmula (I)S en el correspondiente compuesto de fórmula (I)T se completa como se describe bajo la etapa "j" del método A.

En otro proceso sintético general, un compuesto de fórmula general (I)T se prepara de acuerdo con el método E mostrado abajo.

20



En el esquema anterior m, n, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, M y Hal son como se define arriba.

- En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)T, el cual se describe en el método E, en la etapa "a" un compuesto de fórmula 38 se transforma en la correspondiente α-bromo cetona de fórmula 39, mediante un método de bromación apropiado. En la etapa "b", la generación del sistema tiazol se completa mediante condensación con un derivado tiourea o tioamida de fórmula 8 para rendir un compuesto de fórmula 40. En la etapa "c" el anillo tiazol está halogenado para rendir un compuesto de fórmula 41. En la etapa "d" un compuesto de fórmula 41 se somete a una reacción de acoplamiento cruzado apropiada para la formación de enlaces carbono-carbono, para rendir un compuesto de fórmula 42. Dichas reacciones, que son bien conocidas en la técnica, implican acoplamiento con un reactivo organometálico apropiado de fórmula general 12, como por ejemplo un compuesto organoboro, organoestaño, organocinc, organoaluminio u organocinc y similares. En la etapa "e" un compuesto de fórmula 42 se trata con un agente reductor apropiado para rendir un derivado amino de fórmula 43, el cual en la etapa "f" reacciona con un compuesto de fórmula 2 para rendir un compuesto de fórmula (I)T.

- De acuerdo con la etapa "a" del método E, la síntesis de un compuesto de fórmula general 39 a partir de un compuesto de fórmula general 38 se completa como se describe bajo la etapa "d" del método A.

De acuerdo con la etapa "b" del método E, la síntesis de un derivado tiazol de fórmula general 40 a partir de un compuesto de fórmula general 39 se completa como se describe bajo la etapa "e" del método A.

De acuerdo con la etapa "c" del método E, la halogenación de un derivado tiazol de fórmula general 40 para rendir un compuesto de fórmula general 41 se completa como se describe bajo la etapa "f" del método A.

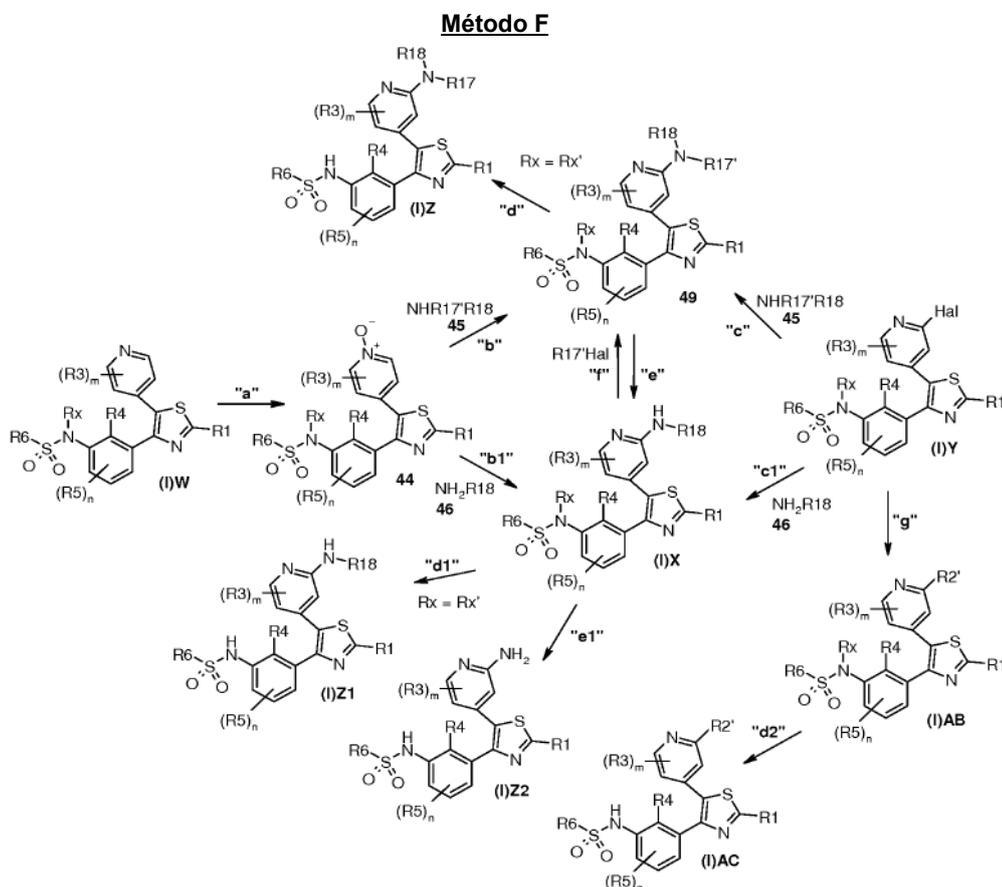
- 5 De acuerdo con la etapa "d" del método E, la reacción de acoplamiento cruzado entre un derivado de fórmula general 41 y un compuesto organometálico de fórmula general 12 para rendir un compuesto de fórmula general 42 se completa como se describe bajo la etapa "h" del método A.

- De acuerdo con la etapa "e" del método E, el grupo nitro de un compuesto de fórmula 42 se reduce a grupo amino para rendir un compuesto de fórmula 43. La reacción se puede llevar a cabo en una variedad de métodos y condiciones operativas, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica para la reducción de un nitro a un grupo amino. Preferentemente, esta reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado como, por ejemplo, agua, MeOH, THF, 1,4-dioxano, DMF, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos, en presencia de un agente reductor apropiado, como por ejemplo, hidrógeno y un catalizador de hidrogenación, o mediante tratamiento con ciclohexeno o ciclohexadieno y un catalizador de hidrogenación, o mediante tratamiento con cloruro de estaño (II), o mediante tratamiento concinc o cloruro de cinc(II) y HCl acuoso o ácido acético o cloruro amónico, a una temperatura en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo variable desde aproximadamente 1 h hasta unas 96 h. El catalizador de hidrogenación es usualmente un metal, más a menudo paladio, el cual se puede usar como tal o soportado en carbono.
- 10
- 15

- De acuerdo con la etapa "f" del método E, la síntesis de un compuesto de fórmula general (I)T a partir de un compuesto de fórmula general 43 se completa como se describe bajo la etapa "a" del método A.
- 20

Un compuesto de fórmula (I) preparado de acuerdo con el método A, el método B, el método C, el método D y el método E anteriores se puede seguir transformando en otro compuesto de fórmula (I) siguiendo procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

- Por ejemplo, cuando R2 se representa mediante un hidrógeno (compuesto de fórmula (I)W) o cuando R2 es halógeno (compuesto de fórmula (I)Y), dichos compuestos se pueden seguir transformando en otros compuestos de fórmula (I)X, (I)Z, (I)Z1 y (I)Z2. Además, un compuesto de fórmula (I)Y se puede seguir transformando en otro compuesto de fórmula (I)AB y (I)AC de acuerdo con el método F.
- 25



En el esquema anterior m, n, R1, R3, R4, R5, R6, R17, R18, Rx y Hal son como se define arriba; R2' es un grupo alquilo; R17' es como R17 o COR22, donde R22 es como se define arriba.

5 En un proceso sintético para la preparación de un compuesto de fórmula (I)X, (I)Z, (I)Z1, (I)Z2, (I)AB y (I)AC, el cual se describe en el método F, en la etapa "a" el nitrógeno de piridina de un compuesto de fórmula (I)W se oxida para formar a derivado N-óxido de fórmula 44. En la etapa "b" y "b1" la reacción del último con especies electrófilas apropiadas como anhídrido de tosilo en presencia de o seguido por tratamiento con un nucleófilo apropiado, tal como un compuesto de fórmula general NHR17'R18 (45) o una amina primaria de fórmula general NH₂R18 (46), rinde un compuesto de fórmula 49 o (I)X respectivamente. En la etapa "d" y "d1", los últimos compuestos, donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierten en el correspondiente compuesto de fórmula (I)Z o (I)Z1 respectivamente. Opcionalmente en la etapa "e", un compuesto de fórmula 49 donde R17' se representa mediante un grupo *terc*-butilo, un grupo bencilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo o similares, se trata con un ácido o bajo condiciones reductoras para eliminar dicho grupo rindiendo un compuesto de fórmula (I)X. Análogamente, en la etapa "e1" un compuesto de fórmula (I)X donde R18 se representa mediante un grupo *terc*-butilo, un grupo bencilo, un grupo *terc*-butoxicarbonilo o similares, se trata con un ácido o bajo condiciones reductoras para eliminar dicho grupo rindiendo un compuesto de fórmula (I)Z2. En la etapa "f" un compuesto de fórmula (I)X se trata opcionalmente con un electrófilo de fórmula general R17'Hal para formar un compuesto de fórmula 49. En las etapas "c" y "c1", los compuestos de fórmula general 49 y (I)X, respectivamente, se puede obtener a partir de un compuesto de fórmula general (I)Y mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un compuesto de fórmula general NHR17'R18 (45) o NH₂R18 (46), respectivamente.

20 En la etapa "g" un compuesto de fórmula (I)Y se transforma en un compuesto de fórmula general (I)AB mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por paladio con un derivado organometálico apropiado como un compuesto organoaluminio; en la etapa "d" el último, donde Rx es como se define arriba excepto hidrógeno, se convierte en el correspondiente compuesto de fórmula (I)AC.

25 De acuerdo con la etapa "a" del método F, la oxidación del nitrógeno de la piridina se puede realizar usando agentes oxidantes bien conocidos por los expertos en la materia, como por ejemplo, peróxido de hidrógeno en un disolventes como ácido acético o m-cloroperbenzoico en disolventes como DCM, acetona, THF o similares a temperaturas en el intervalo de 0°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 48 h.

30 De acuerdo con la etapa "b" del método F, la transformación de un compuesto de fórmula 44 en un compuesto de fórmula 49 se completa mediante activación del N-óxido de piridina y la reacción de éste con un compuesto de fórmula general NHR17'R18 (45). La activación se lleva a cabo normalmente usando un agente electrófilo apropiado, como cloruro de oxalilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo, cloruro de tosilo, cloruro de benzoilo, anhídrido acético, anhídrido de tosilo, PyBroP (hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio), BroP (hexafluorofosfato de bromo-tris-(dimetilamino)-fosfonio), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio) y similares, en un disolvente como DCM, THF, dicloroetano, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, trifluorometilbenceno y similares, en presencia de una base, como TEA, DIPEA, 2,6-lutidina y similares. Se usa preferentemente PyBroP y DIPEA en DCM. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de la amina secundaria, y se puede realizar a temperaturas en el intervalo de 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 48 h.

40 De acuerdo con la etapa "b1" del método F, la conversión de un compuesto de fórmula 44 en un compuesto de fórmula general (I)X se completa como se describe bajo la etapa "b" del método F pero usando una amina primaria apropiada de fórmula general 46.

45 De acuerdo con la etapa "c" del método F, un compuesto de fórmula (I)Y se acopla entrecruzadamente a un compuesto amina, amida o carbamoilo apropiado de fórmula general 45 (reacción Buchwald-Hartwig). Dicha reacción es bien conocida entre los expertos en la técnica. Se lleva a cabo usando un catalizador de base paladio, tal como por ejemplo, cloruro de paladio, acetato de paladio, Pd(dba)₂, Pd(dba)₃ o similares, en presencia de una base apropiada, como t-butóxido sódico, CsCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, LiHMDS y similares, opcionalmente en presencia de un ligando basado en fosfina, como P(o-tol)₃, P(t-Bu)₃, DPPP, DPPF, BINAP (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil), Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno) o ligandos monofosfinobifenilo. Dichas reacciones se pueden lleva a cabo en un disolvente como DMF, dimetilsulfóxido, agua, DME, 1,4-dioxano, THF o similares, y mezclas de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 min hasta unas 24 h.

De acuerdo con la etapa "c1" del método F, la conversión de un compuesto de fórmula (I)Y en un compuesto de fórmula general (I)X se completa como se describe bajo la etapa "c" del método F pero usando un compuesto amina, amida o carbamoilo de fórmula general 46.

55 De acuerdo con la etapa "d" del método F, la conversión de un compuesto de fórmula 49 en el correspondiente compuesto de fórmula (I)Z se completa como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "d1" del método F, la conversión de un compuesto de fórmula (I)X en el correspondiente compuesto de fórmula (I)Z1 se completa como se describe bajo la etapa "j" del método A.

De acuerdo con la etapa "e" del método F, un compuesto de fórmula 49 donde R17' se representa mediante un grupo como *terc*-butilo, bencilo, *terc*-butoxicarbonilo o similares, dicho grupo R17' se puede eliminar para rendir un compuesto de fórmula general (I)X. La reacción se lleva a cabo normalmente usando ácidos fuertes, tales como TFA, opcionalmente en presencia de co-solventes apropiados, tales como DCM o agua, a temperaturas en el intervalo de 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo de 30 min hasta unas 48 h. Alternativamente, dicha reacción se lleva a cabo usando condiciones reductoras, tales como H2 en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado. El catalizador de hidrogenación es normalmente un metal, más habitualmente paladio, el cual se puede usar como tal o soportado en carbono, en un disolvente apropiado como, por ejemplo, THF, 1,4-dioxano, DMF, MeOH, acetato de etilo, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con la etapa "e1" del método F, la conversión de un compuesto de fórmula (I)X en un compuesto de fórmula (I)Z2 se completa como se describe bajo la etapa "e" del método F.

De acuerdo con la etapa "f" del método F, un compuesto de fórmula (I)X se puede convertir en otro compuesto de fórmula 49 mediante reacción con un electrófilo apropiado de fórmula general R17'Hal. Resulta evidente para el experto que esta reacción se puede completar en una variedad de formas y condiciones operativas, las cuales son ampliamente conocidas en la técnica para la preparación de aminas, carboxamidas o carbamatos. Dichas reacciones se pueden llevar a cabo en un disolvente apropiado como, por ejemplo, DCM, cloroformo, THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, acetonitrilo, tolueno, o DMF, en presencia de una base apropiada como TEA, DIPEA, DBU y similares a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta reflujo y durante un tiempo apropiado, por ejemplo desde unos 30 min hasta unas 96 h.

De acuerdo con la etapa "g" del método F, un compuesto de fórmula (I)Y se puede convertir en otro compuesto de fórmula (I)AB donde R2' es un grupo alquilo. La reacción se lleva a cabo normalmente mediante un reactivo organometálico como R2'MgBr, R2'ZnCl, R2'2CuMgBr o R2'3Al y similares, en presencia de un agente de coordinación como Fe(acac)3, NiBr2, CuBr, ZnBr2, Ni(acac)2 y similares, en un disolvente como THF o N-metilpirrolidona y similares, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo. Alternativamente, el acoplamiento del reactivo organometálico con el sustrato puede estar mediada por un catalizador de paladio como Pd(PPh3)4 y similares, en un disolvente como dioxano o tolueno a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente hasta reflujo. Se prefiere la reacción con R2'3Al y Pd(PPh3)4 en dioxano. De acuerdo con la etapa "d2" del método F, la conversión de un compuesto de fórmula (I)AB en el correspondiente compuesto de fórmula (I)AC se completa como se describe bajo la etapa "j" del método A.

30 FARMACOLOGÍA

Ensayo de proliferación celular in vitro

Células A375 de melanoma humano (con un B-Raf mutado) en crecimiento exponencial y células Mewo de melanoma humano (con B-Raf salvaje) se sembraron e incubaron a 37°C en una atmósfera humidificada al 5% de CO2. Tras 24 h, dosis escalares del compuesto se añadieron al medio y las células se incubaron durante 72 h. Al final del tratamiento, las células se lavaron y se contaron. El número de células se determinó mediante un sistema de monitorización de trifosfato de adenosina celular. La proliferación celular se comparó con las células control y se calculó la concentración de inhibición del crecimiento celular al 50%.

Ensayo ArrayScan p-MAPK (T202/Y204)

Células de melanoma humano A375, con un B-Raf mutado, se sembraron en placas de 384 pocillos recubiertas con poli-lisina (Matrix) a una densidad de 1000 células/pocillo con medio apropiado suplementado con FCS al 10% y se incubaron durante 16-24 h. Las células se trataron durante 1,5 o 2 h con dosis crecientes de compuestos (dosis de partida 10 µM, factor de dilución 2,5). Al final del tratamiento las células se fijaron con p-formaldehído al 3,7% durante 15-30 min, después se lavaron dos veces con D-PBS (80 µL/pocillo) y se permeabilizaron con D-PBS conteniendo TritonX-100 al 0,1% y BSA al 1% (Sigma-Aldrich) durante 15 min a temperatura ambiente (solución de tinción). Anticuerpo monoclonal E10 anti-fosfo-MAPK (T202/Y204) (Cell Signaling, cat.#9106) diluido 1:100 se añadió en solución de tinción y se incubó durante 1 h a 37°C. Tras la eliminación de la solución de anticuerpo primaria, se añadió el anticuerpo secundario (Amersham) anti-ratón CyTM2-conjugado (Green) diluido 1:500 en solución de tinción conteniendo 2 µg/ml DAPI. La placa se incubó durante 1 h a 37°C, se lavó dos veces y después se leyó con Cellomics' ArrayScan VTI (4 campos/pocillo, algoritmo CytoNucTrans).

El parámetro "MEAN_RingAvgIntenCh2", que mide la intensidad de fluorescencia citoplasmática promedio asociada a la tinción p-MAPK, se presenta como resultado final.

Las mutaciones B-Raf, que activan constitutivamente la cinasa, se han identificado en la mayoría de melanomas y un gran porcentaje de carcinoma colorectal y de tiroide papilar. El crecimiento de células con B-Raf activada depende estrictamente de la actividad B-Raf. Dados los ensayos anteriores, los compuestos de fórmula (I) resultan poseer una actividad remarcable en la inhibición de la proliferación celular, con valores IC₅₀ inferiores a 0,2 µM, más potente en la línea celular con B-Raf mutada (A375) que en la línea celular con B-Raf salvaje (Mewo), como se presenta en la tabla siguiente.

En la misma tabla los datos obtenidos con compuestos de fórmula (I) en el ensayo ArrayScan se presentan también y demuestran la capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la ruta de transducción de señal controlada por activación B-Raf en la línea celular A375 con B-Raf mutada. Los valores IC₅₀ son siempre inferiores a 0,2 µM y están de acuerdo con los valores IC₅₀ obtenidos en el ensayo de proliferación en la misma línea celular, confirmando que la actividad anti-proliferativa del compuesto se debe a la inhibición de actividad B-Raf.

5

Tabla 1. Datos de proliferación y Array Scan

Comp. N°	Nombre	Proliferación		Array Scan
		A375 IC ₅₀ (µM)	Mewo IC ₅₀ (µµM)	A375 IC ₅₀ (µM)
19	2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida	0,040	>10	0,002
3	N-{3-(2-(dietilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida	0,166	>10	0,001
18	N-{3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida	0,127	>10	0,002
20	2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetra hidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida	0,078	>10	0,002
22	N-{3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida	0,027	>10	
24	N-{3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida	0,015	>10	
25	2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-{5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida	0,032	>10	
30	N-{4-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}piridin-2-il}acetamida	0,003	>10	
21	N-{3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida	0,023	>10	
23	N-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il}piridin-2-il}acetamida	0,006	>10	
42	N-{4-(2-terc-butyl-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il}piridin-2-il}acetamida	0,0006	>10	
38	2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-{5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida	0,047	>10	
41	metil[(2S)-1-({4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}amino)propaN-2-il]carbamato	0,008	>10	
43	N-{3-[2-terc-butyl-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida	0,012	>10	
44	N-{4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il}piridin-2-il}acetamida	0,040	>10	
34	2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-(5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida	0,039	>10	
36	N-(2-({4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il}piridin-2-il}amino)etil}acetamida	0,069	>10	

(continuación)

Comp. N°	Nombre	Proliferación	Array Scan	
		A375 IC ₅₀ (∞M)	Mewo IC ₅₀ (μM)	A375 IC ₅₀ (μM)
37	N-(3-{2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida		0,092	>10
39	N-{3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida		0,027	>10
35	N-{4-(4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il}piridin-2-il}acetamida		0,0006	>10

Eficacia antitumoral en un modelo xenoinjerto de melanoma humano

- 5 Ratones macho Balb Nu/Nu, de Harlan (Italia), se mantuvieron en cajas con cubierta de papel de filtro, alimento y cama esterilizados y agua acidificada. 3×10^6 células de melanoma humano A375 (de American Type Culture Collection) se inyectaron subcutáneamente. Los compuestos se administraron por vía oral en un volumen de 10 mL/kg durante 10 días consecutivos. El crecimiento tumoral y el peso corporal se midieron cada 3 días. El crecimiento del tumor se evaluó mediante calibrador. Las masas tumorales se calcularon como sigue: Peso del tumor (mg) = longitud (mm) ancho² (mm²)/2 d (mg/mm³) asumiendo densidad d = 1 mg/mm³ para tejido tumoral. La
- 10 inhibición del crecimiento tumoral (TGI) se determinó de acuerdo con la ecuación %TGI = 100 - (peso medio del tumor del grupo tratado/peso medio del tumor del grupo control) x 100. Se evaluó la toxicidad basándose en la reducción del peso corporal.

Basada en el ensayo anterior, una selección de compuestos de la presente invención mostró un TGI superior al 90% sin reducción del peso corporal.

15 Biodisponibilidad

- Además de los métodos in vitro, los métodos in vivo como los estudios farmacocinéticos se pueden realizar en variedad de animales. Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede administrar a animales, por ejemplo ratones o ratas, a diferentes dosis, y mediante diferentes vías de administración, preferentemente per os. Las muestras de sangre se recogieron en instantes de tiempo en serie y en las muestras se determinó la presencia de dicho compuesto de fórmula (I).
- 20

Un compuesto de fórmula (I) de la presente invención, formulado en Methocel® al 0,5%, se administró oralmente a ratones (10 a 100 mg/Kg) en estudios farmacocinéticos y su concentración se monitorizó en sangre mediante análisis HPLC/MS a 15 y 30 min, 1, 6 y 24 h post-dosificación. Todas las muestras de sangre se tomaron de la vena safena.

- 25 La biodisponibilidad oral (Fos) se calculó como relación de porcentaje del valor promedio de AUC oral del compuesto respecto al valor promedio de AUC IV del compuesto siguiendo la normalización de la dosis del compuesto.

Basado en el ensayo anterior, una selección de compuestos de la presente invención mostró una biodisponibilidad oral superior al 20%.

- 30 A partir de todo lo anterior, los nuevos compuestos de fórmula (I) de la invención parecen ser particularmente ventajosos en la terapia de enfermedades causadas por actividad proteína cinasa desregulada, como el cáncer.

- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar bien como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos contra el cáncer conocidos, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con, por ejemplo, agentes antihormonales como antiestrógenos, antiandrógenos e inhibidores aromatasa, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, agentes que se dirigen a microtúbulos, agentes basados en platino, agentes alquilantes, agentes dañinos para el ADN o agentes intercalantes, antimetabolitos antineoplásicos, otros inhibidores de cinasa, otros agentes anti-angiogénicos, inhibidores de las cinesinas, anticuerpos monoclonales terapéuticos, inhibidores de mTOR, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de la farnesil transferasa, e inhibidores de la respuesta hipóxica.
- 35

- 40 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito abajo y emplean el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, la condición del paciente y la vía de administración.

5 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 2 g por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos grajeados o recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

10 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada.

15 Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, sucrosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábiga, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de maíz; mezclas efervescentes; sustancias colorantes; edulcorantes; 20 agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, granulación, compresión, grajeado, o recubrimiento con película.

Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones.

25 Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico.

30 La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente deben encontrarse en forma de soluciones estériles, acuosas, isotónicas, salinas, o pueden contener propilenglicol como portador.

35 Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un detergente éster de ácido graso sorbitán polioxietileno o lecitina.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

40 Véase la sección experimental y las reivindicaciones para obtener una referencia a cualquier compuesto de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. En referencia a los ejemplos a continuación, los compuestos de la presente invención fueron sintetizados utilizando los métodos descritos en la presente, los cuales son ampliamente conocidos en la técnica.

Las formas cortas y abreviaturas utilizadas en la presente tienen los siguientes significados:

g (gramos)	mg (miligramos)
mL (mililitros)	µL (microlitros)
mM (milimolar)	mmol (milimoles)
µM (micromolar)	Rt (tiempo de retención)
h (horas)	MHz (Mega-Hercio)
mm (milímetros)	Hz (Hercios)
M (molar)	min (minutos)
mol (moles)	CCF (cromatografía de capa fina)
t.a. (temperatura ambiente)	TEA (trietilamina)
DMAP (dimetilaminopiridina)	DME (dimetoxietano)
TFA (ácido trifluoroacético)	DMF(N,N-dimetilformamida)
DIPEA (N,N-diisopropil-N-etilamina)	DCM (diclorometano)
THF (tetrahidrofurano)	Hex (hexano)
MeOH (metanol)	DMSO (dimetilsulfóxido)

DPPP(1,3-bis(difenilfosfino)propano) acac (acetilacetato)
 Dppf(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) ESI = ionización de electrospray

RP-HPLC (cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa)

Con el objetivo de ilustrar mejor la presente invención, sin suponer ninguna limitación a la misma, se presentan ahora los siguientes ejemplos.

5 Tal y como se utilizan en la presente, los símbolos y convenciones utilizados en los procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con aquellos utilizados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* or the *Journal of Biological Chemistry*.

10 A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales, del mejor grado y usados sin purificación adicional. Los disolventes anhidro tales como DMF, THF, DCM y tolueno se obtuvieron de Aldrich Chemical Company. Todas las reacciones que involucran compuestos sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo atmósfera de nitrógeno o argón.

Métodos generales de purificación y análisis

La cromatografía flash se realizó en gel de sílice (grado Merck 9395, 60A).

15 El HPLC se realizó en una columna Waters X Terra RP 18 (4,6 × 50 mm, 3,5 μm) utilizando un sistema HPLC Waters 2790 equipado con un detector PDA Waters 996 y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo simple, equipado con una fuente de iones de electrospray (ESI). La fase móvil A fue tampón de acetato de amonio 5 mM (pH 5,5 con ácido acético-acetonitrilo 5:95), y fase móvil B fue agua-acetonitrilo (5:95). El gradiente fue de 10 a 90% en B en 8 min, manteniendo a un 90% en B durante 2 min. La detección por UV se realizó a 220 y 254 nm. La velocidad de flujo fue de 1 mL/min. El volumen de inyección de 10 μL. Barrido completo en un rango de masas de 100 a 800 amu. El voltaje del capilar fue de 2,5 kV; la temperatura de la fuente fue de 120°C; el cono de 20 10 V. Los tiempos de retención (HPLC Rt) se dan en minutos (min) a 220 nm o a 254 nm. Las masas se dan como ratio m/z.

25 En caso necesario, los compuestos se purificaron mediante HPLC preparativo en una columna Waters Symmetry C18 (19 × 50 mm, 5 μm) utilizando un HPLC Waters 600 preparativo equipado con un detector PDA Waters 996y un espectrómetro de masas Micromass mod. ZQ de cuadrupolo simple, ionización de electrospray modo positivo. La fase móvil A fue agua-0,01 % TFA, y la fase móvil B acetonitrilo. El gradiente fue de 10 a 90 % en B durante 2 min. La velocidad de flujo de 20 mL/min. Alternativamente, la fase móvil A fue agua-0,1 % NH₃, y la fase móvil B acetonitrilo. El gradiente fue de 10 a 100 % en B en 8 min, manteniendo al 100 % en B durante 2 min. La velocidad de flujo fue de 20 mL/min. Los espectros de ¹H-RMN se registraron a temperatura constante a 28°C en un 30 espectrómetro Varian INOVA 400 operando a 400,50 MHz y equipado con una sonda de detección indirecta PFG de 5 mm en el eje Z (¹H{¹⁵N-³¹P}).

35 Los desplazamientos químicos se referenciaron con respecto a las señales de disolventes residuales (DMSO-d₆: 2,50 ppm para ¹H, si no se especifica de otro modo). Los datos se reportan como sigue: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuatriplete, br.s = señal ancha, td = triplete de dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, m = multiplete, spt = septeto, constantes de acoplamiento (J, Hz), y número de protones.

Tal y como se informó con anterioridad (M. Colombo, F. R. Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun Mass Spectrom 2004, 18(4), 511-517), los espectros (HRMS) de alta resolución ESI(+) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Ultima Q-ToF (Waters, Manchester, UK) conectado directamente a un sistema de micro-HPLC Agilent 1100 (Palo Alto, US).

40 **Preparación de N-(3-acetil-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 6 [n = 1; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx' = metoximetilo] (Preparación 1, Método A)**

N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula 3 [n = 1; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo]

Método A, Etapa a

45 Se disolvió 3-bromo-2-fluoroanilina (10 g, 52,63 mmol) en DCM (100 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió piridina (6 mL, 73,68 mmol), seguido de cloruro de 2,5-difluorobencensulfonilo (7,08 mL, 52,63 mmol) y se agitó la mezcla a t.a. durante 2 horas. Se diluyó entonces con DCM y se lavó con HCl acuoso 0,5 N (3 × 80 mL) y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. Se recogió el sólido con éter dietílico y se agitó durante 30 min. Se filtró entonces y se secó a 40°C bajo atmósfera de presión reducida para rendir 17,8 g de N-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-bencenosulfonamida como un sólido amarillo pálido (92 %).

50 HPLC: Rt: 6,28 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,86 (s, 1H), 7,50 – 7,73 (m, 4H), 7,23 – 7,31 (m, 4H), 7,12 (dt, J = 1,3, 8,1

Hz, 1H)

***N*-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula 4 [n = 1; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorfenilo; Rx' = metoximetilo]**

Método A, etapa b

- 5 Se añadió a una solución de *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-benzenosulfonamida (17,8 g, 48,61 mmol) en DCM anhidro (160 mL) a 0°C, DIPEA (12,5 mL, 73 mmol) seguido de cloruro de metoximetilo (5,7 mL, 73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y se dejó alcanzar la t.a. Después de 2 horas se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y se agitó la mezcla a t.a. durante 10 min. Se diluyó entonces con DCM, se lavó con agua y salmuera y se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con hexano y se agitó
10 durante 30 min. El sólido se filtró y se secó para rendir 18,52 g (93%) del compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC: Rt: 6,88 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,78 (ddd, J = 1,7, 6,4, 8,1 Hz, 1H), 7,67 – 7,73 (m, 1H) 7,61 (dt, J = 4,3, 9,6, 1H) 7,49 – 7,55 (m, 1H), 7,28 – 7,34 (m, 1H), 7,17 – 7,23 (m, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,35 (s, 3H)

- 15 HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₁₁BrF₃NO₃Na [M+Na]⁺ 431,9487, encontrado 431,9487

***N*-(3-acetil-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula 6 [n = 1; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorfenilo; Rx' = metoximetilo]**

Método A, etapa c

- 20 Se añadieron consecutivamente 37,5 mg (0,15 mmol) de acetato de paladio, 129 mg (0,30 mmol) de DPPP, 5,4 mL (37,5 mmol) de TEA y 5,9 mL (45 mmol) de *N*-butilviniléter a una solución de 6,15 g (15 mmol) de *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil) benzenosulfonamida en 35 mL de etilenglicol en un matraz equipado con un séptum de goma a través del cual se burbujeó nitrógeno con una jeringuilla. Se calentó la mezcla a 120°C durante 6 h con agitación, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, rindiendo *N*-[3-(1-butoxi-etil)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida como un aceite marrón.
25 Este último se disolvió, sin ninguna purificación adicional, en 65 mL de 1,4-dioxano y se añadieron 11 mL de HCl 1 N a la disolución resultante. Después de agitar durante 1 h a t.a. se completó la reacción. Se eliminó el disolvente, se redisolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Después de triturar con éter dietílico se recogieron 4,82 g (86%) del compuesto del título mediante filtración.

HPLC: R_t: 6,28 min

- 30 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 - 7,89 (m, 1H), 7,47 - 7,73 (m, 5H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,05 - 5,10 (m, 2H), 3,35 - 3,38 (m, 3H), 2,48 - 2,49 (m, 3H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₄F₃NO₄Na [M+Na]⁺ 396,0488, encontrado 396,0488

- 35 **Preparación de 3-[[[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino]-2-fluoro-*N*-methoxy-*N*-metilbenzamida, compuesto de fórmula 29 [n = 1; R4 = F; R5 = H; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorfenilo; J = NMe(OMe)](Preparación 2, Método D)**

Ácido 3-[[[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino]-2-fluorobenzoico

- Se disolvió *N*-(3-bromo-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida (preparado como se describe en la Preparación 1, 10,92 g, 26,2 mmol) en THF anhidro (53 mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió por goteo una solución de cloruro de isopropilmagnesio (2 N en THF) (13,3 mL, 26,62 mmol, 1 eq). Al finalizar la adición se permitió a la mezcla alcanzar t.a. y se agitó durante 2 h. La solución amarilla se enfrió de nuevo a 0°C y se burbujeó anhídrido carbónico gaseoso (generado a partir de anhídrido carbónico sólido y secado mediante ácido sulfúrico concentrado) a través de la disolución durante 20 min. Se añadió una solución de HCl 0,5 N (50 mL) y se extrajo la mezcla con éter diisopropílico (3 × 130 mL). El producto deseado se extrajo a continuación de la fase orgánica con una solución de hidróxido sódico 1 N (3 × 100 mL). Se añadió bajo agitación vigorosa HCl 2 N (150 mL). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó en horno, rindiendo 9,07 g (91 %) del compuesto del título como un sólido blanco.
40
45

HPLC: R_t: 3,67 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (t, J = 6,7 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (dt, J = 4,1, 9,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H)

- 50 HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₂NO₅F₃Na [M+Na]⁺ 398,0280, encontrado 398,0280.

3-[(2,5-Difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida, compuesto de fórmula 29 [n = 1; R4 = F; R5 = H; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo; J = NMe(OMe)]

Se disolvió ácido 3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorobenzoico (8,86 g, 23,61 mmol) en DCM (73 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMF seco (14 mL), seguido de clorhidrato de N-metoxi-N-metil amina (3,72 g, 38,13 mmol, 1,6 eq), N-metilmorfolina (4,1 mL, 37,3 mmol, 1,6 eq) y DMAP (293 mg, 2,4 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió por porciones clorhidrato de EDC (5,38 g, 28,06 mmol, 1,2 eq). Se dejó a la mezcla alcanzar la t.a. y se agitó durante 4 h. A continuación se enfrió a 0°C y se añadió una solución fría de HCl 1 N (100 mL). Se extrajo la mezcla con éter diisopropílico y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) para rendir 8,97 g (91%) del compuesto del título como un sólido amorfo incoloro.

HPLC: Rt: 5,25 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (dt, J = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,21 (br.s., 1H)

15 HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₈N₂O₅F₃S [M+H]⁺ 419,0883, encontrado 419,0893.

Preparación de *terc*-butil-4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 8 [R1 = 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidina-4-ilo] (Preparación 3, Métodos A, D y E)***terc*-Butil 4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato**

Se añadieron *terc*-butildicarbonato (4,4 g, 20,2 mmol, 1,3 eq) y DMAP (190 mg, 1,56 mmol, 0,1 eq) a una solución de piperidina-4-carboxamida (2 g, 15,6 mmol) en acetonitrilo (30 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante una noche. Se concentró bajo presión reducida, se recogió con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, salmuera y agua. La fase orgánica se seco con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido blanco se filtró y secó para rendir 2,65 g (74%) del producto del título.

25 HPLC: Rt: 4,23 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,24 (br.s., 1H), 6,75 (br.s., 1H), 4,06 - 3,73 (m, 2H), 2,71 (br.s., 2H), 2,23 (tt, J = 3,8, 11,5 Hz, 1H), 1,66 (dd, J = 2,7, 13,2 Hz, 2H), 1,44 - 1,26 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

***terc*-Butil-4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 8 [R1 = 1-*terc*-butoxicarbonil-piperidina-4-ilo]**

30 Se añadió reactivo de Lawesson (2,35 g, 5,81 mmol, 0,5 eq) a una solución de *terc*-butil-4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato (2,65 g, 11,62 mmol) en una mezcla de DME/DCM 2:1 y se agitó la mezcla a t.a. durante una noche. Se eliminó el disolvente y el residuo se recogió con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de K₂CO₃. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. Se trituró el residuo con éter dietílico y se secó para rendir 2,65 g (92%) del compuesto del título como un sólido blanco.

35 HPLC: Rt: 5,06 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,39 (br.s., 1H), 9,09 (br. s., 1H), 4,00 (d, J = 12,6 Hz, 2H), 2,77 - 2,61 (m, 3H), 1,71 - 1,51 (m, 4H), 1,39 (br.s., 9H)

Preparación de *bencil*-4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 8 [R1 = 1-*bencil*oxicarbonil-piperidina-4-ilo] (Preparación 4, Métodos A, D y E)**40 *Bencil*-4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato**

A una solución de piperidina-4-carboxamida (5 g, 39 mmol) y *bencil*cloroformiato (5,54 mL, 39 mmol) en una mezcla de agua (30 mL) y acetona (40 mL), se añadió por goteo NaOH 1 N (39 mL, 39 mmol), mientras se mantenía el pH entre 6 y 8. La mezcla se agitó a t.a. durante 3 h; a continuación se evaporó la acetona y el precipitado resultante se filtró y secó a 70°C bajo presión reducida, rindiendo 7,75 g de *bencil*-4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato (76%).

45 HPLC: Rt: 4,54 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,41 - 7,29 (m, 5H), 7,25 (br.s., 1H), 6,76 (br.s., 1H), 5,07 (s, 2H), 4,06 - 3,81 (m, J = 13,2 Hz, 2H), 2,92 - 2,72 (m, 2H), 2,27 (tt, J = 3,7, 11,5 Hz, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 2H), 1,40 (dq, J = 4,3, 12,4 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₁₈O₃N₂ [M+H]⁺ 263,1390, encontrado 263,1390.

50 *Bencil*-4-carbamotioilpiperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 8 [R1 = 1-*bencil*oxicarbonil-piperidina-4-ilo]

ilo]

Se disolvió bencil-4-carbamoilpiperidina-1-carboxilato (7,5 g, 38,6 mmol) en THF (160 mL) y se añadió reactivo de Lawesson (6,9 g, 17,1 mmol). Después de 4 h se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM-MeOH 95/5) rindiendo 1,8 g (23%) del compuesto del título cristalizado de MeOH.

HPLC: Rt: 5,28 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,40 (br.s., 1H), 9,11 (br.s., 1H), 7,42 - 7,24 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 4,07 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,69 (tt, J = 3,8, 11,6 Hz, 1H), 1,70 - 1,64 (m, 2 H), 1,64 - 1,55 (m, 2H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₄H₁₈O₂N₂S[M+H]⁺ 279,1162, encontrado 279,1163.

10 Preparación de 1-metilpiperidina-4-carbotioamida, compuesto de fórmula 8 [R1 = 1-metil-piperidil-4-ilo]**(Preparación 5, Métodos A, D y E)**

A una suspensión en dioxano seco (40 mL) de terc-butil-4-carbamotioilpiperidil-1-carboxilato (preparado como se describe en la Preparación 3, 2,65 g, 10,86 mmol) se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (16 mL, 64 mmol, 5,9 eq) y se agitó la mezcla a t.a. Después de 1 h se realizó una adición suplementaria de HCl (10 mL) y se agitó de forma continuada durante 2 h. Se evaporó el disolvente a sequedad y se recogió el residuo con tolueno y se evaporó a sequedad dos veces.

El residuo se disolvió en MeOH (64 mL) y se añadió formaldehído acuoso (2 mL, 26,86 mmol, 2,5 eq), seguido de ácido acético (2,24 mL, 39,17 mmol, 3,6 eq) y cianoborohidruro sódico (2,08 g, 28,24 mmol, 2,6 eq) y se agitó la mezcla durante 2 h a t.a. El disolvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para rendir 2,2 g del compuesto del título como un sólido blanco.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,35 (br.s., 1H), 9,08 (br.s., 1H), 3,44 - 3,19 (m, 2H) 2,86 (br.s., 2H), 2,44 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,21 (br.s., 3H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,63 (d, J = 11,9 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₇H₁₅N₂S[M+H]⁺ 159,0951, encontrado 159,0951.

25 Preparación de tetrahidro-2H-pirano-4-carbotioamida, compuesto de fórmula 8 [R1 = tetrahidropirano-4-ilo]**(Preparación 6, Métodos A, D y E)**

Tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida

Se agitó en una botella cerrada durante 18 h a t.a. una mezcla de tetrahidro-2H-pirano-4-carboxilato de metilo (7 g, 48,6 mmol) y una solución de amoníaco acuoso al 30% (20 mL). El exceso de amoníaco se eliminó bajo presión reducida y el residuo se cristalizó de etanol rindiendo 5,6 g (89%) de tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,21 (br.s., 1H), 6,73 (br.s., 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 1,66 - 1,47 (m, 4 H).

Tetrahidro-2H-pirano-4-carbotioamida, compuesto de fórmula 8 [R1 = tetrahidropirano-4-ilo]

Se suspendió tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida (2 g, 15,5 mmol) en THF seco (20 mL) y se añadió reactivo de Lawesson (3,13 g, 7,75 mmol). Después de mantenerla a reflujo durante 4 h se vertió la mezcla en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (200 mL) y se extrajo con éter dietílico (4 ×100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, rindiendo 1,2 g (54%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 2,79 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,37 (br.s., 1H), 9,08 (br.s., 1H), 3,87 (dd, J = 4,0, 11,0 Hz, 2H), 3,37-3,23 (m, 2H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 1,75 (dq, J = 4,5, 12,5 Hz, 2H), 1,63 - 1,52 (m, 2H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₇NOS[M+H]⁺ 146,0634, encontrado 146,0634.

Preparación de 1-ciclopropilpiperidina-4-carbotioamida, compuesto de fórmula 8 [R1 = 1-ciclopropil-piperidil-4-ilo] (Preparación 7, Métodos A, D y E)

Se añadió 1-etoxi-1-trimetilsililoxiciclopropano (2,35 mL, 11,7 mmol, 1,5 eq) a una solución de piperidina-4-carboxamida (1 g, 7,8 mmol) en MeOH (80 mL), seguido de ácido acético (1,34 mL, 23,4 mmol, 3 eq) y cianoborohidruro sódico (923 mg, 12,48 mmol, 1,6 eq) y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. Se concentró el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ 7 N en MeOH 90:9:1) rindiendo 1,6 g de 1-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida.

Se suspendió 1-ciclopropilpiperidina-4-carboxamida en THF seco (20 mL) y se añadió reactivo de Lawesson (2,7 g, 6,67 mmol). Después de mantener a reflujo durante 6 h se concentró el disolvente bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de acetato de etilo/MeOH y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se retro-extrajo con acetato de etilo y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se trató con etanol y se filtró. El sólido blanco se secó bajo alto vacío rindiendo 2,7 g del compuesto del título.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,32 (br.s., 1H), 9,04 (br.s., 1H), 2,95 (br.s., 2H), 2,54 - 2,43 (m, 1H), 2,20 - 2,04 (m, 2H), 1,75 - 1,38 (m, 5H), 0,39 (br.s., 2H), 0,27 (br.s., 2H)

HRMS (ESI) calculado para C₉H₁₇N₂S[M+H]⁺ 185,1107, encontrado 185,1104.

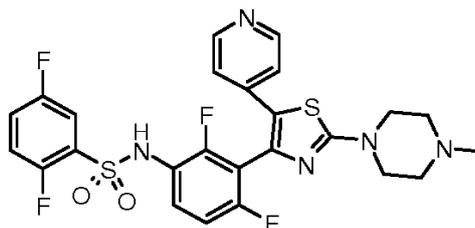
10 **Preparación de *tert*-butil-metilcarbamato, compuesto de fórmula 45 [R17' = *tert*-butoxicarbonilo; R18 = metilo] (Preparación 8, Método F)**

Se añadió metilamina 2 M en THF (15 mL, 33 mmol) y TEA (4,35 mL) a DCM seco (25 mL) y se enfrió a -20°C bajo agitación. Se goteó en la mezcla de reacción una solución de di-*tert*-butil-dicarbonato (7,2 g, 33 mmol) mientras que se mantenía la temperatura en el rango de -20 y -10°C. A continuación se dejó alcanzar la t.a. durante la noche. A continuación se lavó la mezcla con salmuera y se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, rindiendo 2,83 g (66%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,63 (br.s., 1H), 2,49 (br.s., 3H), 1,37 (s, 9H)

Ejemplo 1

20 **Síntesis de *N*-{2,4-difluoro-3-[2-(4-metilpiperaziN-1-il)-5-(piridiN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)A (comp. 8) [m, n = 1; R2, R3, Rx = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1' = 4-metilpiperaziN-1-ilo]**



N-[3-(2-Bromo-acetil)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 7 [n = 1; Rx = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo]

Método A, etapa d

25 Se disolvió *N*-(3-acetil-2,4-difluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida (7,6 g, 21,88 mmol), preparado como se describe en WO210/10154, en ácido acético (30 mL). Se añadió a continuación en tres porciones una solución de 1,12 mL (26,25 mmol) de bromo en 2 mL de ácido acético. Se disolvió ácido hidrobromico acuoso al 48% (0,248 mL, 2,19 mmol) en 1 mL de ácido acético y se añadió a la mezcla que se agitó a t.a. durante 21 h. Se añadió por goteo NaHCO₃ acuoso al 5% (50 mL) y se extrajo la mezcla con metil *tert*-butileter (2 ×30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El crudo se recristalizó de una mezcla de acetato de etilo/tolueno/ciclohexano para rendir 5,79 g (61%) del compuesto del título como un sólido marrón pálido.

HPLC: Rt: 6,10 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (br.s., 1H), 7,68 – 7,39 (m, 4H), 7,29 – 7,17 (m, 1H), 4,34 (s, 2H)

35 ***N*-{2,4-Difluoro-3-[2-(4-metil-piperaziN-1-il)-tiazol-4-il]-fenil}-2,5-difluoro-bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 9 [n = 1; Rx = H; R4 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1 = 4-metilpiperaziN-1-ilo]**

Método A, etapa e

40 Se disolvieron 50 mg (0,31 mmol) de 4-metilpiperazina-1-carbotioamida (preparada como se describe en Heterocycles, 1989, 29, 1601) en 15 mL de etanol y se añadieron 134 mg (0,31 mmol) de *N*-[3-(bromoacetil)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida a la solución resultante. La mezcla se agitó a 60°C durante 20 min en un horno de microondas. Se evaporó el disolvente y el residuo se trituró con éter diisopropílico, rindiendo 140 mg (97%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 5,51 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,50 (s, 1H), 7,60 – 7,66 (m, 1H), 7,53 – 7,60 (m, 1H), 7,46 – 7,53 (m, 1H), 7,27 (td, J = 5,7, 8,7 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 1,5, 9,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H) 2,80 (br.s., 3H)

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₉F₄N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 487,0880, encontrado 487,0857.

5 Se obtuvo de forma análoga el siguiente intermedio:

N-[3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula 9 [n = 1; Rx = H; R1 = NH₂; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo]

HPLC: Rt: 5,50 min

10 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,60 (s, 1H), 7,46 – 7,65 (m, 3H), 7,24 (td, J = 5,7, 8,8 Hz, 1H), 7,11 (td, J = 1,6, 9,3 Hz, 1H), 7,07 (br.s., 2H) 6,69 (s, 7H)

HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₁₀F₄N₃O₂S₂ [M+H]⁺ 404,0145, encontrado 404,0142.

N-[3-[5-Bromo-2-(4-metil-piperaziN-1-il)-tiazol-4-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula 10 [n = 1; Rx = H; R1 = 4-metilpiperaziN-1-ilo; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Hal = Br]

15 **Método A, etapa f**

Se suspendieron 150 mg (0,31 mmol) de N-{2,4-difluoro-3-[2-(4-metil-piperaziN-1-il)-tiazol-4-il]-fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida en 15 mL de DCM seco y se añadieron 103 mg (0,62 mmol) de N-bromosuccinimida. La reacción se mantuvo a t.a. durante 1 h y luego se diluyó con el mismo disolvente y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con éter de petróleo y se filtró para rendir 128 mg (73%) de N-[3-[5-Bromo-2-(4-metil-piperaziN-1-il)-tiazol-4-il]-2,4-difluoro-fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida.

HPLC: Rt: 6,33 min

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₈BrF₄N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 564,9985, encontrado 564,9982.

De forma análoga se obtuvo el siguiente intermedio:

25 N-[3-(2-amino-5-bromo-1,3-tiazol-4-il)-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula 10 [n = 1; Rx = H; R1 = NH₂; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Hal = Br]

HPLC: Rt: 5,91 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (s, 1H), 7,43 – 7,65 (m, 3H), 7,36 – 7,42 (m, 1H), 7,35 (br.s., 2H), 7,17 (td, J = 1,5, 8,9 Hz, 1H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₅H₉BrF₄N₃O₂S₂ [M+H]⁺ 481,9250, encontrado 481,9232.

30 **N-[2,4-difluoro-3-[2-(4-metilpiperaziN-1-il)-5-(piridiN-4-il)]fenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)A (comp. 8) [m, n = 1; R2, R3, Rx = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1' = 4-metilpiperaziN-1-ilo]**

Método A, etapa h

35 Se disolvieron 100 mg (0,18 mmol) de N-[3-[5-bromo-2-(4-metil-piperaziN-1-il)-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida en 9 mL de DME y 1 mL de agua. Se añadieron a la mezcla 170 mg (0,54 mmol) de Cs₂CO₃, 116 mg (0,35 mmol) de 4-piridil-boropinacolato y 42 mg (0,05 mmol) de PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂, que se sometió a radiación de microondas a 110°C durante 1 h. El crudo se filtró a través de una capa de celite y se evaporó el filtrado. Se recogió el residuo con DCM y se lavó con NH₄OH al 15%. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Finalmente se purificó el producto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice pre-recubierta, eluida con DCM-MeOH 95/5, rindiendo 30 mg (30%) del compuesto del título.

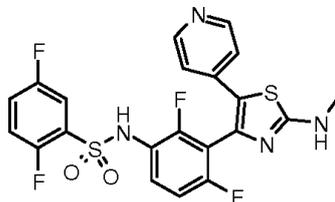
HPLC: Rt: 5,44 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 – 8,44 (m, 2H), 7,53 – 7,52 (m, 3H), 7,19 (td, J = 1,4, 8,8 Hz, 1H), 6,79 – 6,96 (m, 2H), 3,64 (br.s., 4H), 3,15 (br.s., 4H), 2,73 (br.s., 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₁F₄N₅O₂S₂ [M+H]⁺ 523,0516, encontrado 523,0518.

45 De forma análoga se obtuvieron los siguientes compuestos:

***N*-{2,4-difluoro-3-[2-(metilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)A (comp. 2) [m, n = 1; R2, R3, Rx = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1' = metilamino]**

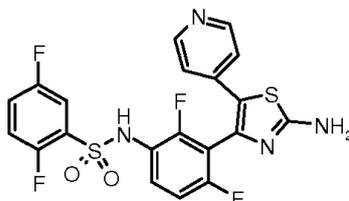


5 HPLC: Rt: 5,55 min

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,29 – 8,44 (m, 2H), 8,14 (q, J = 4,8 Hz, 1H), 7,52 – 7,61 (m, 1H), 7,38 – 7,52 (m, 3H), 7,19 (td, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H) 6,83 – 6,91 (m, 2H), 2,85 (d, J = 4,8 Hz, 3H)

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495,0567, encontrado 495,0548.

10 ***N*-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)U1 (comp. 1) [m, n = 1; R2, R3, Rx = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo]**



HPLC: Rt: 5,15 min

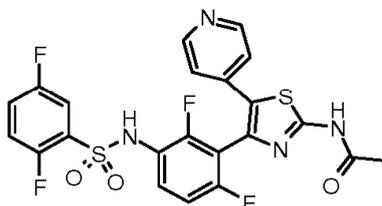
$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,59 – 7,51 (m, 3H), 7,50 – 7,35 (m, 3H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 6,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

15 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,0411, encontrado 481,0394.

Ejemplo 2

Síntesis de *N*-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonylamino]-2,6-difluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]acetamida, compuesto de fórmula (I)M (comp. 33) [m, n = 1; R2, R3 = H ; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R10 = metilo]

20 **Método B, etapas g y b5**



25 Se disolvieron 50 mg (0,104 mmol) de *N*-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida en 5 mL de anhídrido acético y se agitó la solución a t.a. durante 3 días. Se vertió la mezcla en una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. Se disolvió el crudo en 5 mL de MeOH y se añadieron 2 mL de TEA. La solución se agitó durante 3 días a t.a. Se eliminó el disolvente, se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para rendir 30 mg (58%) del compuesto del título, triturado con éter de petróleo diisopropílico.

HPLC: Rt: 5,23 min

30 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,48 (s, 1H), 8,40 – 8,48 (m, 2H), 7,30 – 7,62 (m, 4H), 7,12 (br.s., 1H), 7,02 –

7,07 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{14}F_4N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ 523,0516, encontrado 523,0497.

Ejemplo 3

5 **Síntesis de 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)R2 (comp. 19) [m, n = 1; R2, R3, R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo; R'' = metilo]**



***N*-[3-(bromoacetil)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 7 [n = 1; R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]**

10 Método A, etapa d1

Condiciones 1

Se disolvieron 100 mg (0,27 mmol) de *N*-(3-acetil-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en 10 mL de THF seco y se añadieron 100 mg (0,3 mmol) de bromuro de pirimidinio. La solución resultante se calentó en un aparato de microondas a 80°C durante 15 min. Se evaporó el disolvente, se recogió el residuo con DCM y se lavó con HCl 0,5 N. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite.

Condiciones 2

Se disolvieron 100 mg (0,27 mmol) de *N*-(3-acetil-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en 4 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió a 0°C y se añadieron 94 μ L (0,65 mmol) de TEA y 106 μ L (0,54 mmol) de trimetilsilil-trifluorometansulfonato. Se agitó la solución durante 15 min a la misma temperatura, se diluyó con DCM y se lavó rápidamente con salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó dando 2,5-difluoro-*N*-(2-fluoro-3-[1-[(trimetilsilil)oxi]jetenil]fenil)-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida como un aceite claro. Este último se redisolvió en 4 mL de DCM seco bajo atmósfera de nitrógeno y se añadieron 58 mg (0,32 mmol) de *N*-bromosuccinimida a 0°C. Después de 30 min se completó la reacción. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar el compuesto del título que se utilizó sin ninguna purificación adicional.

HPLC: Rt: 6,77 min

HRMS (ESI) $[M+NH_4]^+$ 469-471.

30 ***N*-[3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 9 [n = 1; R1 = NH_2 ; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]**

Método A, etapa e

Se añadieron 21 mg (0,27 mmol) de tiourea a una solución de 122 mg (0,27 mmol) de *N*-[3-(bromoacetil)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en 5 mL de etanol. Se calentó la mezcla a 60°C durante 20 min en un aparato de microondas. Se eliminó el disolvente, se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. Se separó la fase orgánica, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash eluida con DCM- CH_3OH 95/5, rindiendo 92 mg (80%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 6,26 min

1H -RMN (401 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 7,97 (td, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 1H), 7,57 – 7,76 (m, 2H), 7,40 – 7,54 (m, 1H), 7,21 – 7,30 (m, 1H), 7,13 – 7,19 (m, 1H), 7,11 (s, 2H), 6,82 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

40 **HRMS (ESI) calculado para $C_{17}H_{15}F_3N_3O_3S_2$ $[M+H]^+$ 430,0505, encontrado 430,0493.**

***N*-[3-(2-amino-5-bromo-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 10 [n = 1; R1 = NH_2 ; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; Hal = Br]**

Método A, etapa f

Se disolvieron 1,26 g (2,94 mmol) de *N*-[3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en 30 mL de DCM seco y se añadieron 523 mg (2,94 mmol) de *N*-bromosuccinimida. La solución resultante se agitó a t.a. durante 30 min. Se diluyó la mezcla con el mismo disolvente y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con éter diisopropílico y se filtró para rendir 1,4 g (93%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 6,52 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,57 – 7,71 (m, 2H), 7,44 – 7,55 (m, 2H), 7,31 – 7,42 (m, 2H), 7,24 – 7,32 (m, 1H), 4,96 – 5,21 (m, 2H), 3,36 – 3,39 (m, 3H).

10 ***N*-[3-(5-bromo-2-[(*E*)-(dimetilamino)metiliden]amino)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 11 [n = 1; R₄ = F; R₅ = H; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; PG' = dimetilaminometileno; Hal = Br]**

Método A, etapa g

Se disolvieron 1,4 g (2,75 mmol) de *N*-[3-(2-amino-5-bromo-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en 30 mL de DMF seca y se añadieron 448 μL (2,75 mmol) de dimetilformamida dimetilacetato a la mezcla. La reacción se agitó a t.a. durante una noche y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. Se recogió el residuo con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo se purificó finalmente mediante cromatografía flash eluída con ciclohexano etanol 9/1, rindiendo 0,8 g (52%) del compuesto del título.

20 HPLC: Rt: 7,18 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,72 – 7,52 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,45 – 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₉BrF₃N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 563,0029, encontrado 563,0049.

25 Análogamente, pero empezando a partir de derivados de aminotiazol adecuados, se obtuvieron los siguientes compuestos:

N-[3-(5-bromo-2-[(*E*)-(dimetilamino)metiliden]amino)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 11 [n = 1; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; PG' = dimetilaminometileno; Hal = Br]

HPLC: Rt: 7,00 min

30 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (s, 1H), 7,57 – 7,71 (m, 2H), 7,45 – 7,56 (m, 2H), 7,25 – 7,34 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₈BrF₄N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 580,9935, encontrado 580,9921.

35 ***N*-[3-(5-bromo-2-[(*E*)-(dimetilamino)metiliden]amino)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil]-2,5-bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 11 [n = 1; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = H; PG' = dimetilaminometileno; Hal = Br]**

HPLC: Rt: 6,47 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,65 – 7,59 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,42 (dt, J = 5,9, 8,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,97 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₁₈H₁₄BrF₄N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 536,9672, encontrado 536,9646.

40 ***N*-[3-[2-[(*E*)-(dimetilamino)metiliden]amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 13 [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; PG' = dimetilaminometileno]**

Método A, etapa h1

Se añadieron consecutivamente 596 mg (1,83 mmol) de Cs₂CO₃, 160 mg (0,2 mmol) de PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ y 244 mg (1,22 mmol) de 4-piridil-boropinacolato a una solución de 342 mg (0,61 mmol) de *N*-[3-(5-bromo-2-[(*E*)-(dimetilamino)metiliden]amino)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en una mezcla de 12 mL de DME y 2 mL de agua. Se calentó la mezcla en un horno microondas a 110°C durante 1 h y entonces se filtró a través de una capa de celite. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida, se recogió el crudo con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente. El

producto se purificó mediante cromatografía flash eluida con DCM-MeOH 98/2 dando 240 mg (70%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 6,30 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,39 (s, 1H), 8,40 - 8,37 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 7,50 - 7,45 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,03 - 6,90 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₃F₃N₅O₃S₂ [M+H]⁺ 562,1189, encontrado 562,1183.

Análogamente, pero partiendo del derivado adecuado de bromotiazol, se obtuvo el siguiente compuesto:

N-{3-[2-[(E)-(dimetilamino)metiliden]amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula 13 [m, n = 1; R₂, R₃ = H, R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; PG' = dimetilaminometileno]

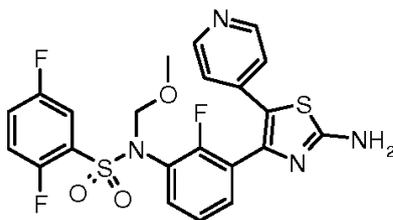
HPLC: Rt: 6,20 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 - 8,44 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 4H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 6,93 - 6,99 (m, 2H), 5,01 - 5,04 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₂F₄N₅O₃S₂ [M+H]⁺ 580,1095, encontrado 580,1072.

N-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)U1 [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]

Método A, etapa i



Se suspendieron 550 mg (0,98 mmol) de N-{3-[2-[(E)-(dimetilamino)metiliden]amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)benzenosulfonamida en 15 mL de etanol y se añadieron 460 μL (6,86 mmol) de etilendiamina. La mezcla se mantuvo a reflujo dando una solución clara. Después de 8 h se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo se trituró con éter dietílico, dando, después de filtrar, 450 mg (90%) del compuesto del título.

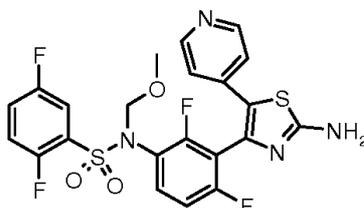
HPLC: Rt: 6,20 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 - 8,35 (m, 2H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,42 - 7,57 (m, 5H), 7,24 - 7,36 (m, 2H), 6,84 - 6,91 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,27 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₈F₃N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 507,0767, encontrado 507,0769.

Análogamente, pero partiendo del derivado imino adecuado, se obtuvo el siguiente compuesto:

N-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)U1 [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]



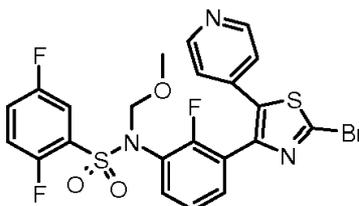
HPLC: Rt: 5,62 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 - 8,38 (m, 2H), 7,59 - 7,67 (m, 2H), 7,49 - 7,59 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,20 - 7,27 (m, 1H), 6,85 - 6,90 (m, 2H), 5,02 (s, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₇F₄N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 525,0673, encontrado 525,0659.

- 5 ***N***-{3-[2-bromo-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)F [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; Hal = Br]

Método B, etapa c



- 10 Se suspendieron 450 mg (0,89 mmol) de *N*-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en 45 mL de acetonitrilo seco y se añadieron 298 mg (1,34 mmol) de CuBr₂ y 2 mL (16,8 mmol) de *tert*-butil nitrito. La mezcla se agitó a 85°C durante 8 h. Después de este tiempo se filtró la reacción a través de una capa de celite y se evaporó el filtrado. Se recogió el residuo con DCM y se lavó NaHCO₃ acuoso. Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash, eluida con DCM-MeOH 98/2, rindiendo 350 mg (69%) del compuesto del título.

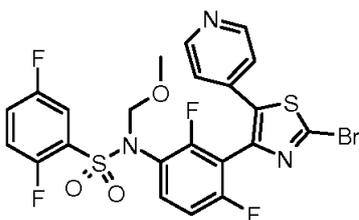
HPLC: Rt: 7,14 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 7,57 - 7,70 (m, 2H), 7,42 - 7,57 (m, 2H), 7,25 - 7,42 (m, 2H), 7,14 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₆BrF₃N₃O₃S₂ [M+H]⁺ 569,9763, encontrado 569,9789.

- 20 Análogamente, pero partiendo del correspondiente derivado de aminotiazol, se obtuvo el siguiente compuesto:

N-{3-[2-bromo-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)F [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; Hal = Br]



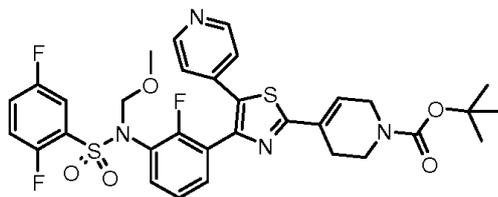
- 25 HPLC: Rt: 6,95 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 - 8,59 (m, 2H), 7,60 - 7,68 (m, 1H), 7,45 - 7,59 (m, 3H), 7,26 - 7,34 (m, 1H), 7,12 - 7,18 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,27 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₁₅BrF₄N₃O₃S₂ [M+H]⁺ 587,9669, encontrado 587,9645.

- 30 *tert*-butil-4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato, compuesto de fórmula (I)H1 [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; X = NCOO*t*-Bu]

Método C, etapa a



Se disolvieron 200 mg de *N*-{3-[2-bromo-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en una mezcla de 7,8 mL de DME y 1,2 mL de agua. Se añadieron 344 mg (1,05 mmol) de CsCO₃, 216 mg (0,70 mmol) de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico *tert*-butil éster y 96 mg (0,12 mmol) de PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂ y la mezcla resultante se calentó en un horno microondas a 100°C durante 1 h. Se filtró la reacción a través de una capa de celite y se evaporó el filtrado. Se recogió el residuo con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo se purificó finalmente mediante cromatografía flash, eluida con ciclohexano-acetato de etilo-etanol 4/1/0,5, dando, después de trituration con éter dietílico y filtración, 225 mg (85%) del compuesto del título.

10 HPLC: Rt: 7,91 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 - 8,65 (m, 2H), 7,49 - 7,73 (m, 4H), 7,46 (ddd, *J* = 3,2, 5,1, 7,9 Hz, 1H), 7,24 - 7,40 (m, 2H), 7,03 - 7,19 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,96 - 4,08 (m, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,21 - 3,24 (m, 3H), 2,92

(br.s., 2H), 2,08 (dd, *J* = 3,4, 14,1 Hz, 2H), 1,60 (qd, *J* = 4,3, 12,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₂H₃₂F₃N₄O₅S₂₂ [M+H]⁺ 673,1761, encontrado 673,1771.

15 Análogamente, pero empleando un derivado adecuado de boropinacolato, se obtuvo el siguiente compuesto:

***N*-{3-[2-(3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)H1 [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R_x = metoximetilo; X = O]**



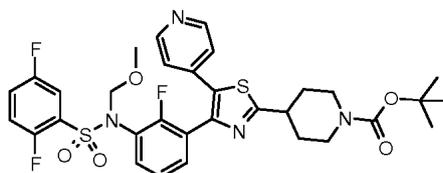
20 HPLC: Rt: 6,12 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,57 - 7,69 (m, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,42 - 7,49 (m, 1H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,29 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,79 - 3,87 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,57 (br.s., 2H), 2,02 - 2,10 (m, 1H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₃F₃N₃O₄S₂ [M+H]⁺ 574,1077, encontrado 574,1086.

25 ***tert*-butil-4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidin-1-carboxilato, compuesto de fórmula (I)Q [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R_x = metoximetilo; X = NCOO*t*-Bu]**

Método C, etapa b



30 Se suspendieron 220 mg (0,33 mmol) de *tert*-butil-4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato en 30 mL de MeOH y se añadieron 880

mg (14 mmol) de formiato amónico y 50 mg de Pd-C 10%. La reacción se agitó bajo reflujo durante días. Después de este tiempo se filtró la mezcla a través de una capa de celite y se evaporó el filtrado. Se recogió el crudo con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo se trituró con éter dietílico - éter de petróleo y se recogió por filtración rindiendo 200 mg (91%) del título del compuesto.

5 HPLC: Rt: 7,72 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,28 – 8,65 (m, 2H), 7,49 – 7,73 (m, 4H), 7,46 (ddd, *J* = 3,2, 5,1, 7,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,40 (m, 2H), 7,03 – 7,19 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,96 – 4,08 (m, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,21 - 3,24 (m, 3H), 2,92 (br.s., 2H), 2,08 (dd, *J* = 3,4, 14,1 Hz, 2H), 1,60 (qd, *J* = 4,3, 12,1 Hz, 2H), 1,41 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₂H₃₄F₃N₄O₅S₂ [M+H]⁺ 675,1917, encontrado 675,1938.

10 Análogamente, se obtuvo el siguiente compuesto partiendo del derivado insaturado adecuado.

2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Q [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; X = O]



15 HPLC: Rt: 5,83 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 – 8,50 (m, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,41 – 7,67 (m, 4H), 7,28 – 7,38 (m, 2H), 7,07 – 7,17 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,91 – 3,99 (m, 1H), 3,44 – 3,52 (m, 1H), 1,98 – 2,06 (m, 2H), 1,70 – 1,84 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₅F₃N₃O₄S₂ [M+H]⁺ 576,1233, encontrado 576,1252.

20 **2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3[2-(piperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 47 [m, n = 1; R₂”, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo], correspondiente a un compuesto de fórmula (I) donde m, n = 1, R₁ =4-piperidinilo; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo.**

Método C, etapa d



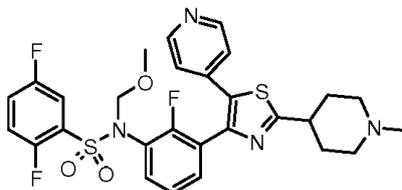
25 Se disolvieron 200 mg (0,3 mmol) de *tert*-butil-4-[4-(3-[[[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino]-2-fluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato en 20 mL de DCM seco y se añadieron 2 mL de TFA. Después de 3 h a t.a. se eliminó el disolvente a 30°C. El residuo se recogió con DCM, se lavó con NH₄OH 15% y se extrajo varias veces con una mezcla de DCM-MeOH 9/1. La fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se trituró con éter dietílico, rindiendo, después de filtrar, 155 mg (91%) del compuesto del título.

30 HPLC: Rt: 4,82 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,42 - 7,69 (m, 5H), 7,27 - 7,39 (m, 2H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,15 (tt, *J* = 3,6, 11,6 Hz, 1H), 2,96 - 3,08 (m, *J* = 8,9 Hz, 2H), 2,60 – 2,69 (m, 2H), 1,97 - 2,06 (m, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,63 (qd, *J* = 3,8, 12,1 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₆F₃N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 575,1393, encontrado 575,1418.

35 **2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 48 [m, n = 1; R₂”, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; R” = metilo], correspondiente a un compuesto de fórmula (I), donde m, n = 1; R₁ = 1-metil-4- piperidinilo; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo.**

Método C, etapa e

Se disolvieron 150 mg (0,26 mmol) de 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(piperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida en 15 mL de MeOH y se añadieron 45 μ L de ácido acético glacial, 26 mg (0,52 mmol) de NaBH₃CN y 20 μ L (0,39 mmol) de formaldehído al 37%. La solución resultante se agitó a t.a. durante 2 h y a continuación se evaporó el disolvente. Se recogió el residuo con DCM, se lavó con NH₄OH al 15% y se extrajo varias veces con una mezcla de DCM-MeOH 9/1. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, dando 145 mg (94%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 4,91 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,71 (m, 5H), 7,27 - 7,39 (m, 2H), 6,97 - 7,18 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,01 (tt, *J* = 3,6, 11,5 Hz, 1H), 2,73 - 2,91 (m, *J* = 11,5 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,90 - 2,12 (m, 4H), 1,60 - 1,87 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₈F₃N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 589,1549, encontrado 589,1551.

2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)R₂ (comp. 19) [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R'' = metilo]

Método C, etapa c2

Se calentó con agitación a 80°C durante 1,5 h una solución de 140 mg (0,24 mmol) de 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-*N*-metoximetil bencenosulfonamida en 9 mL de TFA y 1 mL de agua. Se evaporó el disolvente, el residuo se redisolvió en DCM, se lavó con NH₄OH al 15% y se extrajo varias veces con una mezcla de DCM-MeOH 9/1. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto se purificó finalmente mediante RP-HPLC preparativa, eluída con NH₄OH 0,05%-CH₃CN 95/5, rindiendo, después de trituración con éter dietílico-diisopropileter, 70 mg (54%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 4,57 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 (d, *J* = 5,9 Hz, 2H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 7,21 - 7,34 (m, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 7,00 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 1H), 2,97 - 3,17 (m, 4H), 2,42 (s, 4H), 2,10 - 2,21 (m, 2H), 1,68 - 1,96 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₃F₃N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 545,1287, encontrado 545,1298.

Análogamente, pero partiendo de un derivado protegido de sulfonamida adecuado, se obtuvo el siguiente compuesto:

2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirán-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)R (comp. 20) [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo]

Método C, etapa c

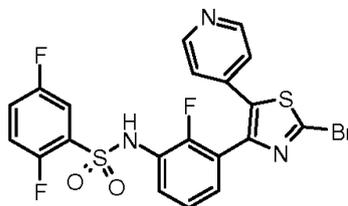
HPLC: Rt: 5,38 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,66 (br.s., 1H), 8,46 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,51 - 7,61 (m, 1H), 7,27 - 7,49 (m, 4H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,94 (dt, *J* = 2,3, 9,4 Hz, 2H), 3,47 (td, *J* = 1,9, 11,6 Hz, 2H), 1,94 - 2,05 (m, *J* = 1,9, 12,8 Hz, 2H), 1,76 (qd, *J* = 4,2, 12,2 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₀F₃N₃O₃S₂ [M+H]⁺ 532,0971, encontrado 532,0991.

Ejemplo 4

***N*-{3-[2-bromo-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)G [m, n = 1; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; Hal = Br]**

Método B, etapa b1

5

Se disolvió *N*-{3-[2-bromo-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-difluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 3, 174 mg, 0,305 mmol) en 6 mL de TFA. Se añadió agua (0,5 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 h. Se concentró el disolvente bajo presión reducida y se recogió el residuo con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se trató con éter de petróleo, se filtró y secó bajo alto vacío rindiendo 130 mg (80%) del compuesto del título como un sólido blanco.

10

HPLC: Rt: 5,81 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,71 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,32 – 7,72 (m, 5H), 7,26 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,11 – 7,19 (m, 2H).

15

HRMS (ESI) calculado para C₂₀H₁₁BrF₃N₃O₂S₂ [M+H]⁺ 525,9501, encontrado 525,9508.

Ejemplo 5

Síntesis de *N*-{3-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)U (comp. 18) [m, n = 1; R₂, R₃, R₅, R_x = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂CF₂]

Método B, etapa e

25

Se disolvieron 47 mg (0,09 mmol) de *N*-{3-[2-bromo-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida en 3 mL de dimetilacetamida y se añadieron a la mezcla 100 μL (1,39 mmol) de TEA y 100 mg (0,6 mmol) de 4,4-difluoropiperidina clorhidrato. La solución se calentó en horno microondas a 120°C durante 3 h. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo se purificó mediante HPLC-RP preparativa, eluida con NH₄OH 0,05%-CH₃CN 95/5, rindiendo 30 mg (59%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 6,1 min

30

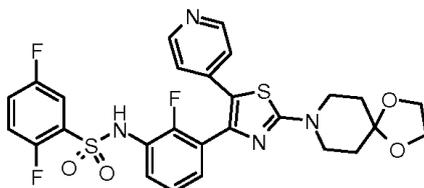
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,66 (br.s., 1H), 8,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,55 (br.s., 1H), 7,39 – 7,49 (m, 2H), 7,32 – 7,37 (m, 1H), 7,10 – 7,30 (m, 2H), 6,73 – 6,96 (m, 2H), 3,59 - 3,73 (m, 4H), 2,03 - 2,19 (m, 4H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₁₉F₅N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 567,0943, encontrado 567,0963.

Análogamente, pero empleando los derivados amino comerciales adecuados, se obtuvieron los siguientes compuestos.

35

***N*-{3-[2-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)U (comp. 17) [m, n = 1; R₂, R₃, R₅, R_x = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂C(OCH₂CH₂O)]**

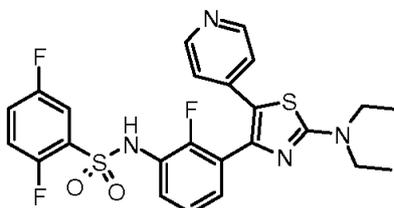


HPLC: Rt: 5,76 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,66 (br.s., 1H), 8,18 – 8,40 (m, 2H), 7,52 – 7,61 (m, 1H), 7,40 – 7,48 (m, 2H), 7,36 (td, *J* = 1,8, 7,6 Hz, 1H), 7,25 – 7,31 (m, 1H), 7,17 – 7,24 (m, 1H), 6,83 – 6,90 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,54 – 3,60 (m, 4H), 1,70 -1,78 (m, 4H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₃F₃N₄O₄S₂ [M+H]⁺ 589,1186, encontrado 589,1193.

N-{3-[2-(diethylamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)U (comp. 16) [m, n = 1; R₂, R₃, R₅, R_x = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇,R₈ = etilo]



10 HPLC: Rt: 6,17 min

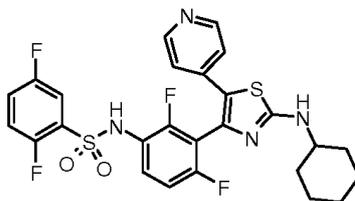
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,66 (br.s., 1H), 8,31 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,51 – 7,59 (m, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,32 – 7,39 (m, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,31 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 6,82 - 6,87 (m, 2H), 3,47 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,14 - 1,23 (m, 6H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₁F₃N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 519,1131, encontrado 519,1134.

15 Ejemplo 6

Síntesis de N-{3-[2-(ciclohexilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V [m, n = 1; R₂, R₃, R₇ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₈ = ciclohexilo]

Método B, etapas e y b3



20

Se disolvió en 3 mL de dimetilacetamida, N-{3-[2-bromo-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,5-difluoro-N-(metoximetil)bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 3, 50 mg, 0,09 mmol) y se añadieron 74 μL (0,85 mmol) de ciclohexilamina. La mezcla se agitó a 110°C durante 16 h. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, se recogió el residuo con DCM y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, dando N-{3-[2-(ciclohexilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)bencenosulfonamida. Esta última se trató, sin ninguna purificación adicional, con 4 mL de TFA y 1 mL de agua y se agitó a 75°C durante 8 h. A continuación se eliminó el disolvente, se recogió el residuo con DCM y se lavó NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash eluída con ciclohexano-etanol 9/1, rindiendo 20 mg (42%) del compuesto del título.

25

30 HPLC: Rt: 7,08 min

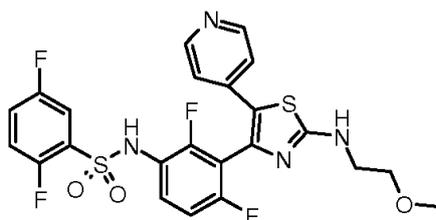
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (td, *J* = 4,1, 8,1 Hz, 1H), 7,37 – 7,48 (m, 3H), 7,17 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,77 – 6,83 (m, 2H), 3,40 – 3,52 (m, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,84 – 1,97 (m, *J* = 3,1, 9,6 Hz, 2H), 1,65 – 1,78 (m, *J* = 4,6 Hz, 2H), 1,48 – 1,60 (m, *J* = 3,3 Hz, 1H), 1,09 – 1,37 (m,

$J = 11,8$ Hz, 6H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{22}F_4N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ 563,1193, encontrado 563,1194.

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 5 ***N*-(2,4-difluoro-3-{2-[(2-metoxietil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V (comp. 5) [m, n = 1; R2, R3, R7 = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R8 = 2-metoxietilo]**

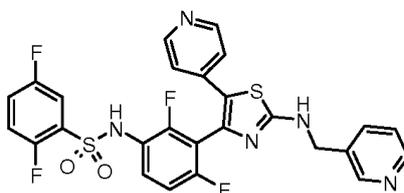


HPLC: Rt: 6,01 min

- 10 1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,67 (br.s., 1 H), 8,34 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,18 - 8,28 (m, 1 H), 7,51 - 7,61 (m, 1 H), 7,36 - 7,51 (m, 3H), 7,17 (t, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,82 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,45 - 3,51 (m, 2H), 3,39 - 3,44 (m, 2H), 3,27 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{18}F_4N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ 539,0829, encontrado 539,0845.

- 15 ***N*-(2,4-difluoro-3-{5-(piridin-4-il)-2-[(piridin-3-ilmetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V [m, n = 1; R2, R3, R7 = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R8 = 3-piridilmetilo]**

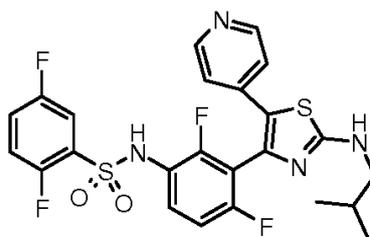


HPLC: Rt: 6,11 min

- 20 1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,66 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,70 - 7,85 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,32 - 7,48 (m, 4H), 7,16 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 6,79 - 6,86 (m, 2H), 4,48 - 4,54 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{17}F_4N_5O_2S_2$ $[M+H]^+$ 572,0833, encontrado 572,0829.

- N*-(2,4-difluoro-3-{2-[(2-metilpropil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V (comp. 4) [m, n = 1; R2, R3, R7 = H; R4 = F; R5 = 4-F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R8 = isobutilo]**



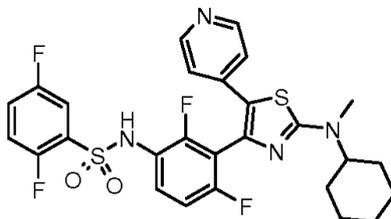
25

HPLC: Rt: 6,75 min

- 1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,33 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,20 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,33 - 7,60 (m, 5H), 7,15 (br.s., 1H), 6,78 - 6,85 (m, 2H), 3,05 (dd, $J = 5,9, 6,7$ Hz, 2H), 1,80 - 1,94 (m, 1H), 0,87 - 0,94 (m, 6H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ 537,1037, encontrado 537,1043.

N-{3-[2-[ciclohexil(metil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil]-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V (comp. 7) [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F, R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇ = metilo; R₈ = ciclohexilo]



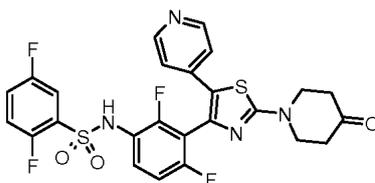
5

HPLC: Rt: 7,64 min

1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,68 (br.s., 1H), 8,34 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,35 - 7,61 (m, 4H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 6,79- 6,87 (m, 2H), 3,70- 3,84 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 1,77 (br.s., 4H), 1,57 (br.s., 3H), 1,35 (br.s., 2H), 1,06- 1,23 (m, 1H).

10 HRMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{24}F_4N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ 577,1350, encontrado 577,1358.

N-{2,4-difluoro-3-[2-(4-oxopiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V (comp. 12) [m, n = 1; R₂, R₃, R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂CO]

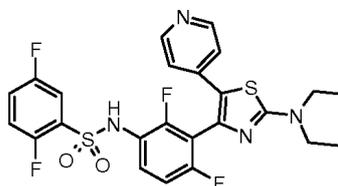


15 HPLC: Rt: 6,14 min

1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,25 - 8,44 (m, 2H), 7,49 (s, 4H), 7,05 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,84 (t, J = 6,3 Hz, 4H), 2,56 (t, J = 6,3 Hz, 4H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{18}F_4N_4O_3S_2$ $[M+H]^+$ 563,0829, encontrado 563,083.

20 ***N***-{3-[2-(diethylamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula(I)V (comp. 3) [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇, R₈ = etilo]

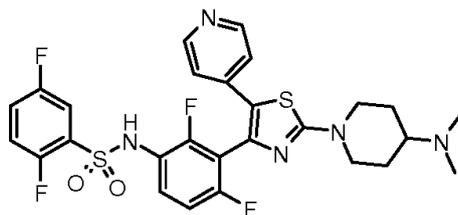


HPLC: Rt: 6,99 min

25 1H -RMN (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,36 - 7,61 (m, 4H), 7,18 (s, 1H), 6,80 - 6,87 (m, 2H), 3,47 (q, J = 7,2 Hz, 4H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{20}F_4N_4O_2S_2$ $[M+H]^+$ 537,1037, encontrado 537,1025.

N-{3-[2-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamidatrifluoroacetato, compuesto de fórmula (I)V (comp. 10) [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂CHN(Me)₂]



HPLC: Rt: 4,88 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 9,60 (br.s., 1H), 8,35 - 8,44 (m, 2H), 7,53 - 7,62 (m, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 3H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 6,85 - 6,89 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H), 3,38- 3,47 (m, 1H), 3,15 (t, *J* = 11,7 Hz, 3H), 2,78 (s, 6H), 2,07 - 2,14 (m, 2H), 1,62 - 1,78 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₅F₄N₅O₂S₂·C₂H₅F₃O₂ [M+H]⁺ 592,1459, encontrado 592,1483.

N-{2,4-difluoro-3-[2-(piperidin-1-yl)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V (comp. 9) [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂CH₂]



10

HPLC: Rt: 6,84 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,33- 8,45 (m, 2H), 7,52 - 7,61 (m, 1H), 7,38 - 7,50 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 8,4Hz, 1H), 6,81 - 6,91 (m, 2H), 3,46 (br.s., 4H), 1,61 (br.s., 6H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₀F₄N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 549,1037, encontrado 549,1046.

15 **N-{2,4-difluoro-3-[2-(morfolin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V (comp. 15) [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenil; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂O]**

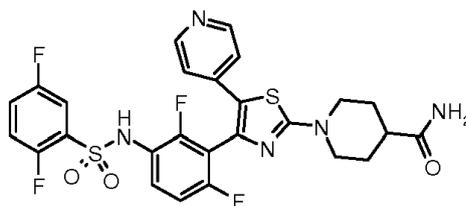


HPLC: Rt: 5,95 min

20 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,34- 8,47 (m, 2H), 7,51 - 7,63 (m, 1H), 7,33 - 7,51 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,78 - 7,00 (m, 2H), 3,66 - 3,79 (m, 4H), 3,39 - 3,49 (m, 4H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₈F₄N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 551,0829, encontrado 551,0855.

25 **1-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidine-4-carboxamida, compuesto de fórmula (I)V [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂CHCONH₂]**

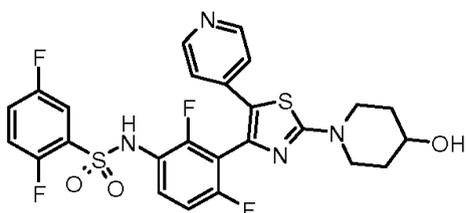


HPLC: Rt: 5,25 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,32 - 8,41 (m, 1H), 7,52 - 7,63 (m, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,84 - 6,87 (m, *J* = 1,5 Hz, 2H), 6,82 (br.s., 1H), 3,89 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 3,03 - 3,19 (m, 2H), 1,82 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 1,49 - 1,69 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₁F₄N₅O₃S₂ [M+H]⁺ 592,1095, encontrado 592,11.

N-{2,4-difluoro-3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (IV) (comp. 13) [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂CHOH]



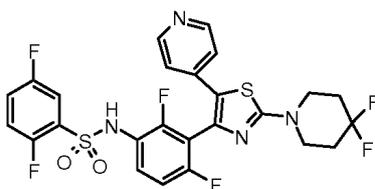
10

HPLC: Rt: 5,5 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,36 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 5H), 7,17 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,78 - 6,88 (m, 2H), 4,82 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,66 - 3,85 (m, 3H), 1,77 - 1,91 (m, *J* = 4,3, 8,5 Hz, 1H), 1,39 - 1,56 (m, 2H).

15 HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₀F₄N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 565,0986, encontrado 565,0993.

N-{3-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (IV) (comp. 14) [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₇-R₈ = -(CH₂CH₂)₂CF₂]



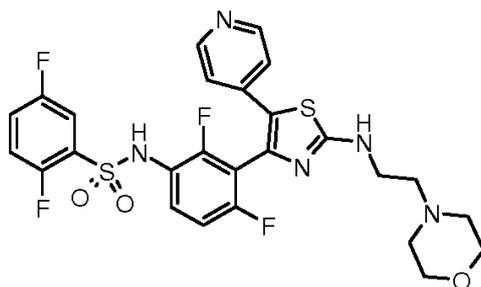
20 HPLC: Rt: 6,64 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 8,39 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 7,50 - 7,61 (m, 1H), 7,34 - 7,50 (m, 3H), 7,18 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 2H), 3,54 - 3,69 (m, 4H), 2,00 - 2,22 (m, 4H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₁₈F₆N₄O₂S₂ [M+H]⁺ 585,0848, encontrado 585,0858.

N-{2,4-difluoro-3-[2-[2-(morfolin-4-il)etil]amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (IV) [m, n = 1; R₂, R₃, R₇ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₈ = 2-(morfolin-4-il)etilo]

25

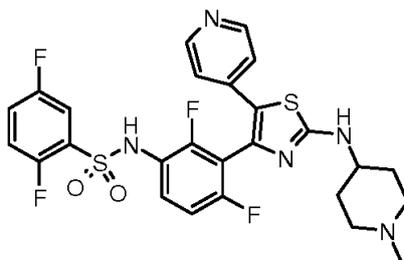


HPLC: Rt: 5,2 min

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,70 (s, 1H), 8,28 - 8,38 (m, 2H), 8,10 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 7,35 - 7,50 (m, 3H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 6,76 - 6,86 (m, 2H), 3,50 - 3,60 (m, 4H), 3,37 (br.s., 2H).

5 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 594,1251, encontrado 594,127.

***N*-(2,4-difluoro-3-{2-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}fenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)V [m, n = 1; R₂, R₃, R₇ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₈ = 1-metilpiperidin-4-ilo]**



10 HPLC: Rt: 4,65 min

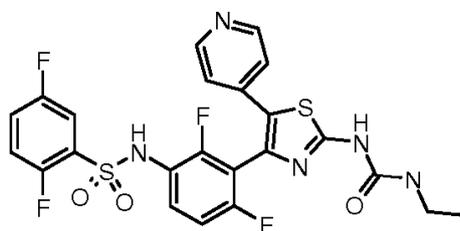
$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,28 - 8,41 (m, 2H), 8,18 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,22 - 7,49 (m, 4H), 6,91 - 7,00 (m, 1H), 6,85 - 6,91 (m, 2H), 3,70 (br.s., 1H), 2,01 - 2,13 (m, 2H), 1,54 - 1,66 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 578,1302, encontrado 578,1301.

Ejemplo 7

15 **Síntesis de *N*-(3-{2-[(etilcarbamoil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}-2,4-difluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)K [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₁₂ = etilo]**

Método B, etapas f y b4



20 Se disolvió en 2 mL de dioxano seco *N*-(3-{2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}-2,4-difluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 3, 50 mg, 0,1 mmol) y se añadió fraccionadamente una cantidad total de 320 μL (4 mmol) de isocianato de etilo hasta que se completó la reacción. La solución se calentó a 80°C bajo agitación durante 18 h. Se eliminó entonces el disolvente y se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad, dando *N*-(3-{2-[(etilcarbamoil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}-2,4-difluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida.

25 Esta última, sin ninguna purificación adicional, se disolvió en 9 mL de TFA y 1 mL de agua, y la mezcla resultante se mantuvo a 60°C bajo agitación durante 8 h. Se evaporó el disolvente, se recogió el residuo con DCM y se lavó con

NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó de nuevo. El producto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice pre-recubierta, eluída con DCM-MeOH 95/5, rindiendo, después de trituración con éter dietílico-éter diisopropílico, 17 mg (31%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 5,59 min

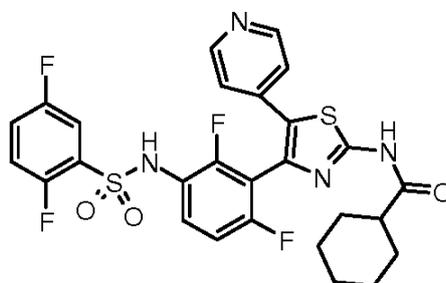
- 5 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,82 (s, 1H), 10,68 (br.s., 1H), 8,42 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,51 (m, 4H), 7,17 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 6,59 (br.s., 1H), 3,11 - 3,23 (m, 2H), 1,05 - 1,11 (m, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₁₇F₄N₅O₃S₂ [M+H]⁺ 552,0782, encontrado 552,078.

Ejemplo 8

- 10 **Síntesis de *N*-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida, compuesto de fórmula (I)M [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₁₀ = ciclohexilo]**

Método B, etapas g, h y b5



- 15 Se disolvieron 50 mg (0,39 mmol) de ácido ciclohexanocarboxílico en 3 mL de DCM seco y se añadieron a la mezcla 56 μL (0,39 mmol) de TEA. Se añadió por goteo a t.a. una solución de 33 μL de cloruro de oxalilo en 2 mL de DCM. Después de 3 h se eliminó el disolvente bajo presión reducida, se añadió tolueno varias veces y se re-evaporó de nuevo. El residuo se disolvió en 2 mL de DCM seco y se añadió por goteo a una solución de 50 mg (0,095 mmol) de *N*-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida en 3 mL
- 20 del mismo disolvente conteniendo 56 μL de TEA. La reacción se mantuvo a t.a. durante una noche bajo agitación. Se diluyó entonces la solución con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, dando *N*-(ciclohexilcarbonil)-*N*-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]-(metoximetil)amino)-2,6-difluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]ciclohexanocarboxamida como un aceite. Esta última se disolvió finalmente con 9 mL de TFA en 1 mL de agua y se calentó a 75°C durante 6 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el residuo se
- 25 redisolvió con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo se purificó finalmente mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice pre-recubierta, eluída con DCM-MeOH 98/2, rindiendo 35 mg (63% global) del compuesto del título.

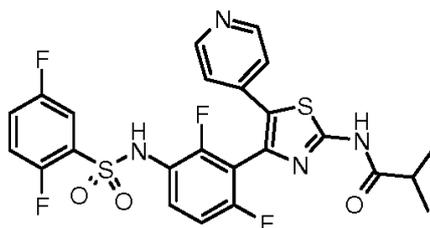
HPLC: Rt: 6,75 min

- 30 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,43 (s, 1H), 10,69 (br.s., 1H), 8,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,55 (br.s., 2H), 7,34 - 7,49 (m, 4H), 7,17 (br.s., 1H), 7,00 - 7,05 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₂F₄N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 591,1142, encontrado 591,1124.

Análogamente se obtuvieron los siguientes compuestos:

- 35 ***N*-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-metilpropanamida, compuesto de fórmula (I)M [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₁₀ = isopropilo]**



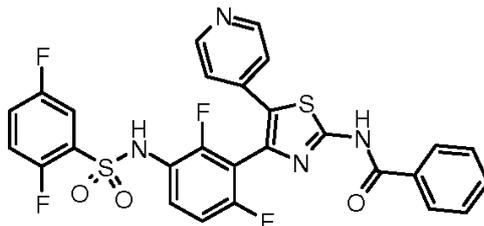
HPLC: Rt: 6,11 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,48 (s, 1H), 10,69 (d, J= 0,5 Hz, 1H), 8,43- 8,47 (m, 2H), 7,51 - 7,60 (m, 1H), 7,36 - 7,52 (m, 4H), 7,18 (br.s., 1H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 2,76 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₁₈F₄N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 551,0829, encontrado 551,0809.

- 5 **N-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2,6-difluorofenil]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il]benzamida, compuesto de fórmula (I)M [m, n = 1; R₂, R₃ = H; R₄ = F; R₅ = 4-F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₁₀ = fenilo]**

Método B, etapas g y b5



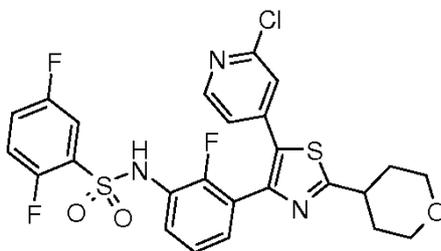
HPLC: Rt: 6,46 min

- 10 ¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,07 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,44 - 8,50 (m, 2H), 8,07 - 8,19 (m, 2H), 7,63- 7,73 (m, 1H), 7,54- 7,62 (m, 3H), 7,40- 7,50 (m, 4H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 7,01 - 7,12 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₁₆F₄N₄O₃S₂ [M+H]⁺ 585,0673, encontrado 585,0679.

Ejemplo 9

- 15 **Síntesis de N-{3-[5-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T [m, n = 1; R₁ = tetrahidropiraN-4-ilo; R₂ = Cl; R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo]**



2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[(2-cloropiridin-4-il)acetil]fenil}-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 28 [m, n = 1; R₂ = Cl; R₃, R₅ = H; R₄ = F; R_x = metoximetilo; R₆ = 2,5-difluorofenilo]

- 20 **Método D, etapa f**

Se disolvió, bajo atmósfera de nitrógeno, diisopropilamina seca (1,2 mL, 8,604 mmol, 1,2 eq) en THF seco (16 mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió butillitio 2,5 M en hexano (3,44 mL, 8,604 mmol, 1,2 eq), seguido, después de 5 min, de una solución de 2-Cl-4-metilpiridina (0,628 mL, 7,17 mmol, 1 eq) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h, entonces se añadió por goteo una solución de 3-[[2,5-difluorofenil]-sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (preparada como se describe en la Preparación 2, 3,0 g, 7,17 mmol, 1 eq) en THF (20 mL). Después de 10 min a -78°C, la mezcla de amarillo intenso se calentó a 0°C y se agitó durante 1 h. Se extinguió entonces la reacción con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Hex/acetato de etilo 1:1) para dar 2,37 g (68%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

HPLC: Rt: 6,04 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97 - 7,93 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (ddd, J = 3,3, 5,0, 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 5,1, 1,1, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

- 35 HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₇N₂O₄F₃SCI[M+H]⁺ 485,0544, encontrado 485,0539.

Operando de forma análoga pero utilizando el derivado de piridina apropiado se obtuvieron también los siguientes intermedios:

2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[(2-fluoropiridin-4-il)acetil]fenil}-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 28 [m, n = 1; R2 = F; R3, R5 = H; R4 = F; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo]

5 HPLC: Rt: 5,97 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,18 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,49 (m, 1H), 7,40 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,37 (s, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₇N₂O₄F₄S[M+H]⁺ 469,0840, encontrado 469,0828.

10 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[(piridin-4-il)acetil]fenil}-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 28 [m, n = 1; R2, R3, R5 = H; R4 = F; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo]

HPLC: Rt: 5,31 min

HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₆N₂O₄F₃S[M+H]⁺ 451,0934, encontrado 451,0922.

15 **terc-butil-{4-[2-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-oxoetil]piridin-2-il}carbamato, compuesto de fórmula 28 [m, n = 1; R2 = terc-butoxicarbonilamino; R3, R5 = H; R4 = F; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo]**

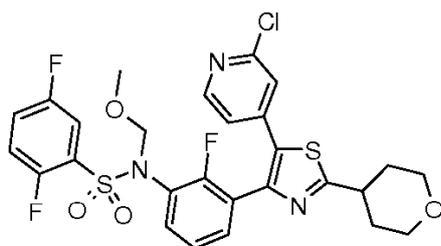
HPLC: Rt: 6,49 min

20 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,67 (s, 1H), 8,15 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,93 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₇N₃O₆F₃S[M+H]⁺ 566,1567, encontrado 566,1579.

N-{3-[5-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahydro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)S [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R2 = Cl; R3, R5 = H; R4 = F; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo]

25 **Método D, etapas l y m**



30 Se disolvió 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[(2-cloropiridin-4-il)acetil]fenil}-N-(metoximetil)bencenosulfonamida (937 mg, 1,932 mmol) en DMF seco (17 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió bromuro perbromuro de piridinio (556 mg, 1,739 mmol, 0,9 eq) a la mezcla y se agitó a t.a. Después de 50 min se añadió tetrahydro-2H-piraN-4-carbotioamida (preparada como se describe en la Preparación 5, 305 mg, 2,1 mmol, 1,09 eq) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó durante 2 h. Se concentró la mezcla bajo presión reducida, se recogió con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se re-extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) para dar 996 mg

35 (72%) del producto del título como un aceite.

HPLC: Rt: 7,14 min

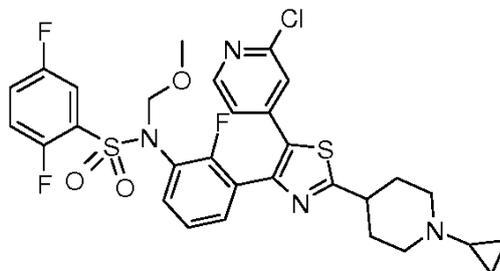
40 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (dd, J = 0,5, 5,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,55 (dt, J = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,44 (m, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 0,6, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,6, 5,1 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,98 - 3,93 (m, 2H), 3,52 - 3,46 (m, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,06 - 2,01 (m, J = 2,9, 13,7 Hz, 2H), 1,82 - 1,74 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₄N₃O₄F₃S₂Cl[M+H]⁺ 610,0844, encontrado 610,0860.

Operando de forma análoga pero utilizando la tioamida adecuada se obtuvo también el siguiente compuesto:

***N*-{3-[5-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)S [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidin-4-il; R2 = Cl; R3, R5 = H; R4 = F; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo]**

5 **Método D, etapas I y m**



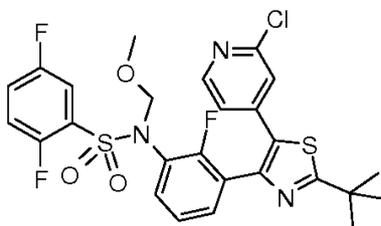
HPLC: Rt: 7,74 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,56 (dt, J = 4,0, 9,3 Hz, 1H), 7,46 (ddd, J = 3,2, 5,1, 7,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 1,4, 5,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,14 - 2,94 (m, 3H), 2,32 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 2,06 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,73 - 1,56 (m, 3H), 0,50 - 0,35 (m, J = 5,0 Hz, 2H), 0,31 (br.s., 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₂₉N₄O₃F₃S₂Cl[M+H]⁺ 649,1316, encontrado 649,1313.

15 ***N*-{3-[2-*tert*-butil-5-(2-cloropiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)S [m, n = 1; R1 = *tert*-butilo; R2 = Cl; R3, R5 = H; R4 = F; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo]**

Método D, etapas I y m



HPLC: Rt: 7,29 min

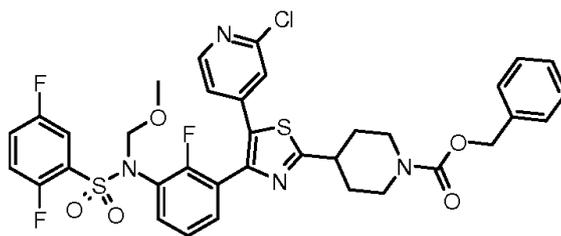
20 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,55 (dt, J = 4,0, 9,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,25 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 1,47 - 1,43 (m, 9H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₄N₃O₃F₃S₂Cl[M+H]⁺ 582,0894, encontrado 582,0913.

Bencil-4-[5-(2-cloropiridin-4-il)-4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-

25 **1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula (I)S [m, n = 1; R1 = 1-benciloxicarbonil-piperidin-4-il; R2 = Cl; R3, R5 = H; R4 = F; Rx = metoximetilo; R6 = 2,5-difluorofenilo]**

Método D, etapas I y m



HPLC: Rt: 7,93 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,55 (dt, *J* = 4,1, 9,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,30 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 3,38- 3,33 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,09 - 2,93 (br.s., 2H), 2,15 - 2,09 (m, 2H), 1,65 (dq, *J* = 4,2, 12,2 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₅H₃₁N₄O₅F₃S₂Cl[M+H]⁺ 743,1371, encontrado 743,1379.

N-{3-[5-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T [m, n = 1; R₁ = tetrahidropiridin-4-ilo; R₂ = Cl; R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo]

Método D, etapa n

Se disolvió N-{3-[5-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)bencenosulfonamida (50 mg, 0,082 mmol) en TFA/agua 9:1 (1 mL) y se agitó a 60°C durante 5 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (tolueno/acetato de etilo 6:4) para dar 38 mg (82%) del producto, el cual se trituró con éter dietílico/acetato de etilo, se filtró y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 34 mg del compuesto del título como sólido blanco.

HPLC: Rt: 6,94 min

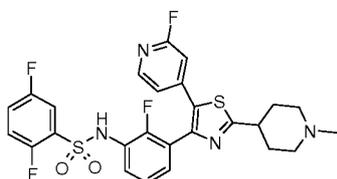
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,69 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 2H), 3,48 (dt, *J* = 1,9, 11,6 Hz, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,84-1,57 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₀N₃O₃F₃S₂Cl[M+H]⁺ 566,0581, encontrado 566,0588.

Operando de forma análoga pero utilizando el material de partida y la tioamida adecuados, se obtuvieron también los siguientes compuestos:

2,5-Difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T (comp. 27) [m, n = 1; R₁ = 1-metil-piperidin-4-ilo; R₂ = F; R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo]

Método D, etapa n



HPLC: Rt: 4,19 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,15 - 6,96 (m, 3H), 6,89 (s, 1H), 3,41 - 3,36 (m, 1H), 3,23 - 3,09 (m, 2H), 2,60 - 2,40 (m, 3H), 2,18 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,93 - 1,77 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₃N₄O₂F₄S₂[M+H]⁺ 563,1193, encontrado 563,1202.

N-{3-[2-terc-butil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T (comp. 43) [m, n = 1; R₁ = terc-butilo; R₂, R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo]

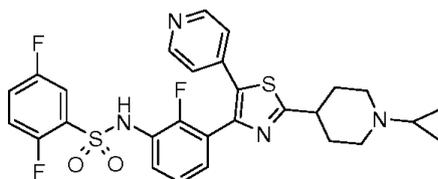
Método D, etapa n

HPLC: Rt: 7,16 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,65 (br.s., 1H), 8,49 – 8,40 (m, 2H), 7,63 – 7,52 (m, 1H), 7,51 – 7,43 (m, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,12 – 6,90 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₁N₃O₂F₃S₂ [M+H]⁺ 504,1022, encontrado 504,1031.

N-{3-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,5-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T (comp. 21) [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo; R2, R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo]

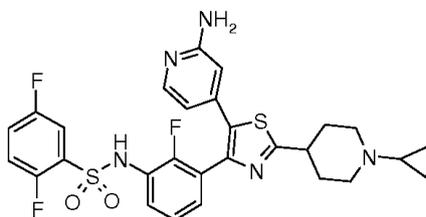
10 Método D, etapa n

HPLC: Rt: 4,70 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,53 (br.s., 1H), 8,47 - 8,44 (m, 2H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 1H), 7,40 (ddd, J = 3,2, 5,1, 7,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 7,05 (m, 2H), 3,12 - 2,98 (m, 3H), 2,35 - 2,42 (m, 2H), 2,06 (d, J = 9,9 Hz, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 2H), 0,45 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 0,35 (br.s., 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₆N₄O₂F₃S₂ [M+H]⁺ 571,1444, encontrado 571,1463.**Ejemplo 10**

N-{3-[5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T (comp. 22) [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo; R2 = NH₂; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo]

Método D, etapas l, m, n

Se disolvió en DMF seco (5 mL) bajo atmósfera de argón *tert*-butil-{4-[2-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-oxoetil]piridin-2-il}carbamato (preparado como se describe en el Ejemplo 9, 374 mg, 0,662 mmol). Se añadió bromuro perbromuro de piridinio (190 mg, 0,596 mmol, 0,9 eq) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 50 min. Se añadió entonces 1-ciclopropilpiperidina-4-carbotioamida (146 mg, 0,794 mmol, 1,2 eq) y se calentó la mezcla a 70°C. Después de 1 h se dejó enfriar la reacción a t.a. y se agitó durante una noche. Se concentró el disolvente bajo presión reducida. Se recogió el residuo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 98:2) para dar 290 mg (60%) de *tert*-butil {4-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-

1,3-tiazol-5-il]piridín-2-il}carbamato como un sólido amorfo.

HPLC/MS (ESI): 730 [M+H]⁺, 728 [M-H]⁻

Este intermedio se disolvió en una mezcla de TFA/H₂O 9:1 (4 mL) y se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se concentró entonces bajo presión reducida, se recogió con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/EtOH 95:5) y se trató con una mezcla de éter *i*-propílico/acetato de etilo, se filtró y se secó bajo alto vacío para dar 70 mg (30%) del compuesto del título como un sólido naranja pálido.

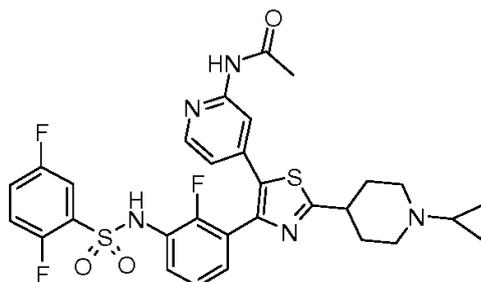
HPLC: Rt: 5,49 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,99 - 10,01 (br.s. 1H), 7,70 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (br.s., 1H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,01 (s, 2H), 5,98 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 3H), 2,40 - 2,28 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,75 - 1,54 (m, 3H), 0,50 - 0,41 (m, 2H), 0,37 - 0,29 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₇N₅O₂F₃S₂ [M+H]⁺ 586,1553, encontrado 586,1556.

Ejemplo 11

15 **Síntesis de *N*-{4-[2-(1-ciclopropilpiperidín-4-il)-4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il]piridín-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)T (comp. 30) [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidín-4-il; R2 = acetilamino; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo]**



20 Se añadieron TEA (0,063 mL, 0,452 mmol, 4 eq) y cloruro de acetilo (0,024 mL, 0,338 mmol, 3 eq) a una solución de *N*-{3-[5-(2-aminopiridín-4-il)-2-(1-ciclopropilpiperidín-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 10, 66 mg, 0,113 mmol) en DCM seco (1 mL) y la mezcla se agitó a t.a. durante 16 h. Se diluyó entonces con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad para dar una mezcla 1:1 de los productos diacetilados y triacetilados.

25 Se añadió hidróxido sódico 1N (1 mL) a una solución de esta mezcla en MeOH (2 mL) y la solución se agitó a t.a. durante 1 h. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida y se recogió el residuo con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/EtOH 95:5) para dar 47 mg (66%) del compuesto del título como un sólido blanco.

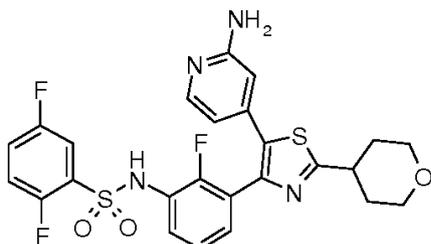
HPLC: Rt: 5,57 min

30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,54 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,62 (dd, *J* = 1,6, 5,3 Hz, 1H), 3,14 - 2,96 (m, 3H), 2,38 (dd, *J* = 1,8, 3,7 Hz, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 3H), 0,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 0,35 (br.s., 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₂₉N₅O₃F₃S₂ [M+H]⁺ 628,1659, encontrado 628,1659.

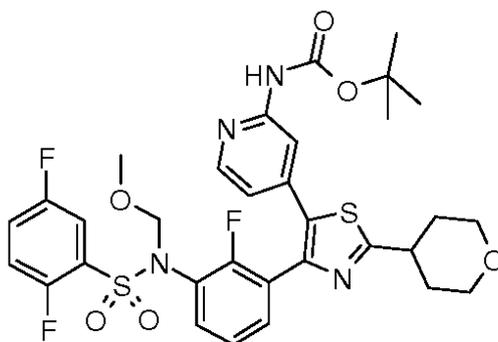
35 Ejemplo 12

Síntesis de *N*-{3-[5-(2-aminopiridín-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z2 (comp. 24) [m, n = 1; R1 = tetrahidropiridin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo]



Terc-butyl-{4-[4-(3-(((2,5-difluorofenil)sulfonyl)(metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridiN-2-il}carbamato, compuesto de fórmula (I)X [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = terc-butoxicarbonilo]

5 Método F, etapa c1



En un tubo de microondas se disolvió en THF anhidro (3 mL) *N*-{3-[5-(2-cloropiridiN-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 9, 200 mg, 0,328 mmol, 1 eq) y la solución se desgasificó mediante el burbujeo de argón durante 5 min. Se añadió entonces *terc*-butil carbamato (152 mg, 1,311 mmol, 4 eq), seguido de carbonato de cesio (212 mg, 0,656 mmol, 2 eq), acetato de paladio (8 mg, 0,033 mmol, 0,1 eq) y Xantphos (40 mg, 0,66 mmol, 0,2 eq) y la mezcla se irradió en el horno microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/Hex 6:4) para dar 160 mg del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

HPLC: Rt: 7,57 min

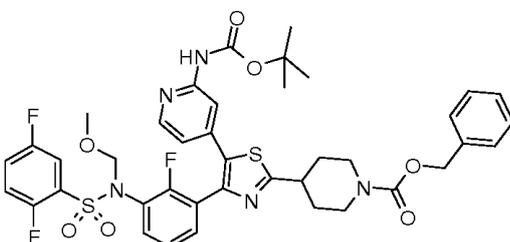
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,83 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 6,60 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 3,95 (td, *J* = 1,9, 9,6 Hz, 2H), 3,48 (dt, *J* = 1,8, 11,6 Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,44(s,9H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₂H₃₄N₄O₆F₃S₂ [M+H]⁺ 691,1867, encontrado 691,1866.

Operando de forma análoga pero utilizando el material de partida adecuado se obtuvieron los siguientes intermedios:

Bencil-4-[5-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]piridiN-4-il}-4-(3-(((2,5-difluorofenil)sulfonyl)(metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula (I)X [m, n = 1; R1 = 1-benciloxicarbonil-piperidiN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = terc-butoxicarbonilo]

Método F, etapa c1



HPLC: Rt: 8,22 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,83 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,60 (dd, *J* = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,16 - 4,07 (m, *J* = 13,4 Hz, 2H), 3,25 - 3,22 (m, 3H), 3,02 (br.s., 2H), 2,11 (d, *J* = 11,0 Hz, 2H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

5 HRMS (ESI) calculado para C₄₀H₄₀O₇N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 824,2394, encontrado 824,2386.

***N*-{3-[5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z2 (comp. 24) [m, n = 1; R1 = tetrahidropiridin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo]**

Método F, etapa e1

10 Se disolvió *tert*-butil-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}carbamato (58 mg, 0,084 mmol) en una mezcla TFA/agua 9:1 y se agitó a 70°C durante 1 h. Se evaporó la mezcla a sequedad, se recogió con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se seco con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo puro) para dar 32 mg (70%) del producto, el cual se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 30 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC: Rt: 5,86 min

20 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,69 (br.s., 1H), 7,70 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, *J* = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,04 (br.s., 2H), 5,98 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,78 (m, 2H), 3,46 (dt, *J* = 1,8, 11,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 2,05 - 1,86 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₂N₄O₃F₃S₂ [M+H]⁺ 547,1080, encontrado 547,1092.

Operando de forma análoga pero utilizando el material de partida adecuado se obtuvieron los siguientes compuestos:

25 ***N*-{3-[5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z2 [m, n = 1; R1 = piperidin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo]**

Método F, etapa e1



HPLC: Rt: 4,46 min

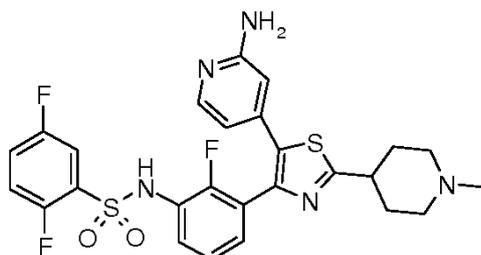
30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) (señales seleccionadas) δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,43 (br.s., 1H), 7,40 - 7,24 (m, 2H), 7,21 (br.s., 1H), 6,36 (s, 1H), 6,13 (br.s., 1H), 5,99 (s, 2H), 2,27 - 2,19 (m, 2H), 1,98-1,86 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₂O₂N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 546,1240, encontrado 546,1251.

Ejemplo 13

35 **Síntesis de *N*-{3-[5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)R2 (comp. 39) [m, n = 1; R2 = NH₂; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R'' = metilo]**

Método C, etapas d, e y c2



- 5 Se disolvió bencil-4-[5-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]piridin-4-il]-4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonyl]-(metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 10, 110 mg, 0,13 mmol) en etanol absoluto (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron formiato amónico (440 mg, 7 mmol) y paladio en carbono 5% (150 mg en porciones). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 días, se filtró a través de una capa de celite y se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó, rindiendo 75 mg (84%) de *tert*-butil-{4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonyl]-(metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}carbamato.

HPLC/MS (ESI): 690 [M+H]⁺, 688 [M-H]⁻

- 10 Se disolvió este intermedio (75 mg, 0,11 mmol) en una mezcla de MeOH (9 mL) y ácido acético glacial (28 μL, 0,48 mmol). Se añadieron formaldehído acuoso al 37% (12 μL, 0,24 mmol) y cianoborohidruro sódico (16 mg, 0,32 mmol). La solución se agitó a t.a. durante 1 h y se eliminó entonces el disolvente bajo presión reducida. El residuo se recogió con DCM y se lavó con amoniaco acuoso diluido. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo se purificó finalmente mediante cromatografía flash en gel de sílice (ciclohexano-acetato de etilo-etanol 4/2/1 para eluir las impurezas, a continuación DCM-MeOH-NH₄OH 20/5/0,5 para eluir el producto) dando 55 mg (71%) de *tert*-butil-{4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonyl]-(metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}carbamato.

HPLC/MS (ESI): 704 [M+H]⁺, 702 [M-H]⁻

- 20 El último intermedio (55 mg, 0,08 mmol) se disolvió en una mezcla de TFA-H₂O 9/1 (10 mL) y se agitó a 70°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente, se recogió el residuo con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. El producto se purificó entonces mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM-NH₃ 7N en MeOH para eluir las impurezas, a continuación con DCM-MeOH-NH₄OH 30% 20-5-0,5 para eluir el producto) y se trituró con éter dietílico para rendir 30 mg (67%) del compuesto del título.

- 25 HPLC: Rt: 3,65 min

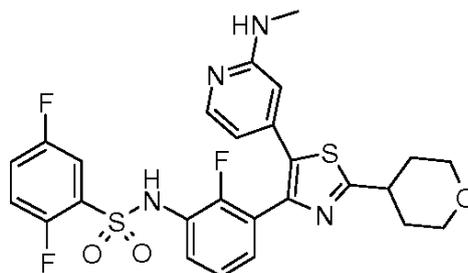
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (dt, *J* = 1,8, 7,9 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,92 (br.s., 1H), 6,35 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 1,3, 5,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 3,18 - 2,91 (m, 4H), 2,43 (br.s., 5H), 2,18 - 2,10 (m, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,89 - 1,76 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₄O₂N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 560,1396, encontrado 560,1403.

30 Ejemplo 14

Síntesis de 2,5-difluoro-*N*-(2-fluoro-3-[5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(tetrahydro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z (comp. 25) [m, n = 1; R1 = tetrahidropiridin-4-ilo; R3, R5, R18 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R17 = metilo]

Método F, etapas f y d



Se disolvió en THF seco (1,5 mL) bajo atmósfera de argón *terc*-butil-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}carbamato (preparado como se describe en el Ejemplo 12, 97 mg, 0,140 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se añadió yoduro de metilo (0,02 mL, 0,321 mmol, 2,3 eq), seguido de hidruro sódico (60% en aceite mineral) (20 mg, 0,353 mmol, 2,5 eq) y se agitó la mezcla a t.a. durante una noche. La mezcla se diluyó entonces con agua y acetato de etilo. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad. El residuo se trató con una mezcla de TFA/agua 9:1 (2 mL) y se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió con DCM y se lavó NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (acetato de etilo/Hex 3:1) para dar 59 mg del producto, el cual se trituroó con éter dietílico, se filtró y se secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 36 mg (46%) del compuesto del título como un sólido blanco.

HPLC: Rt: 6,24 min

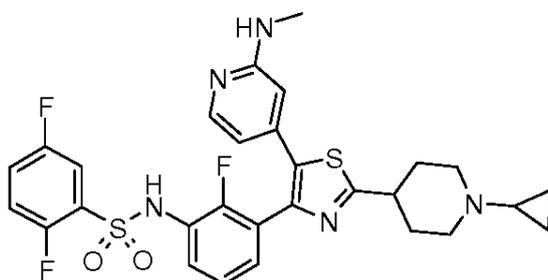
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,68 (br.s., 1H), 7,80 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,54 (br.s., 1H), 6,24 (s, 1H), 6,03 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 2H), 3,46 (dt, *J* = 1,9, 11,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₄N₄O₃F₃S₂ [M+H]⁺ 561,1237, encontrado 561,1223.

Operando de forma análoga pero utilizando el material de partida adecuado se obtuvo también el siguiente compuesto:

***N*-(3-{2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z (comp. 37) [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo; R3, R5, R18 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R17 = metilo]**

Método F, etapas f y d



25

HPLC: Rt: 5,94 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,56 (br.s., 1H), 7,80 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,52 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,04 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,03 (m, 3H), 2,66 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,38 - 2,30 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 3H), 0,49 - 0,42 (br.d., *J* = 4,8 Hz, 2H), 0,34 (br.s., 2H).

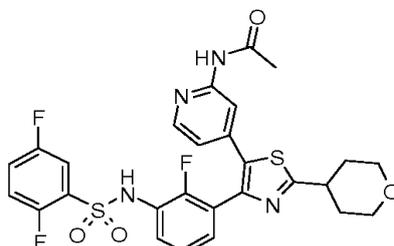
30

HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₂₉N₅O₂F₃S₂ [M+H]⁺ 600,1709, encontrado 600,1710.

Ejemplo 15

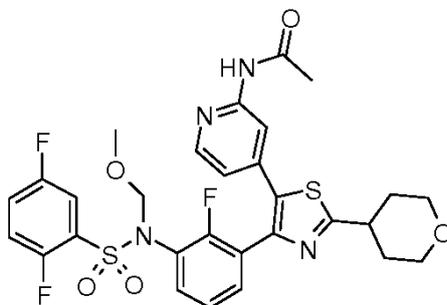
***N*-(4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 35) [m, n = 1; R1 = tetrahidropiran-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo]**

35



***N*-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)X [m, n = 1; R1 = tetrahidropiran-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo; Rx = metoximetilo]**

Método F, etapa c1



5

Se disolvió *N*-{3-[5-(2-cloropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)benzenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 9, 100 mg, 0,164 mmol) en THF seco (2 mL) y se desgasificó la solución mediante el burbujeo de argón durante 5 min. Se añadió entonces acetamida (20 mg, 0,339 mmol, 2,1 eq), seguida de carbonato de cesio (107 mg, 0,328 mmol, 2 eq), acetato de paladio (2 mg, 0,008 mmol, 0,05 eq) y Xantphos (10 mg, 0,016 mmol, 0,1 eq) y se irradió la mezcla en horno microondas a 100°C durante 30 min. Se filtró la mezcla a través de una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/EtOH 98:2) para obtener 50 mg del compuesto del título.

10

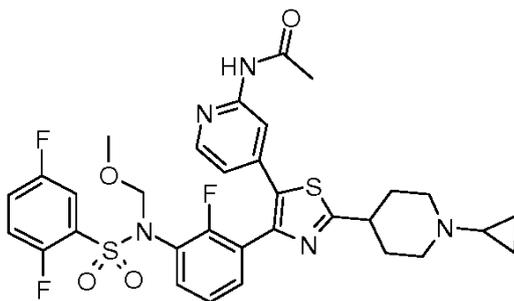
15 MS (ESI): [M+H]⁺ 633, [M-H]⁻ 631

Operando de forma análoga pero utilizando el material de partida adecuado se obtuvieron también los siguientes intermedios:

***N*-{4-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)X [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo; Rx = metoximetilo]**

20

Método F, etapa c1



HPLC: Rt: 5,01 min

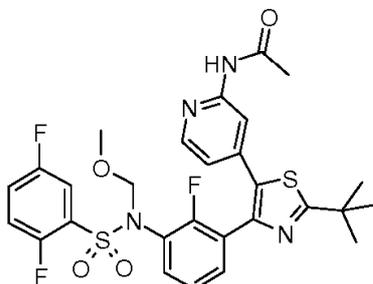
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,52 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67- 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,11 - 2,95 (m, 3H), 2,40 - 2,26 (m, 2H), 2,12 - 2,06 (m, *J* = 1,7, 4,3 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,76 - 1,55 (m, 3H), 0,49 - 0,38 (m, *J* = 4,8 Hz, 2H), 0,31 (br.s., 2H).

25

HRMS (ESI) calculado para C₃₂H₃₃N₅O₄F₃S₂ [M+H]⁺ 672,1921, encontrado 672,1926.

***N*-{4-[2-*tert*-butil-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)X [m, n = 1; R1 = *tert*-butilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo; Rx = metoximetilo]**

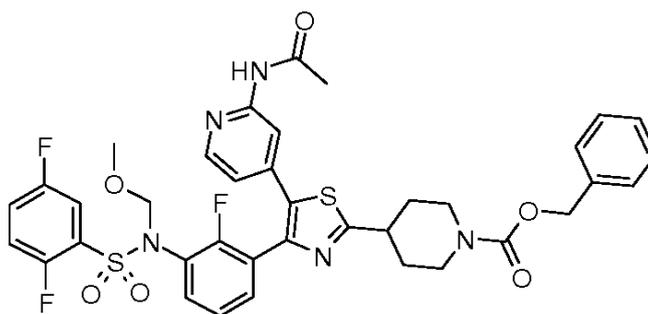
30

Método F, etapa c1

HPLC: Rt: 7,23 min

MS (ESI) $[M+H]^+$ 605, $[M-H]^-$ 603

- 5 **Bencil-4-{5-[2-(acetilamino)piridina-4-il]-4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il}piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula (I)X [m, n = 1; R1 = 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo; Rx = metoximetilo]**

Método F, etapa c1

- 10 HPLC: Rt: 7,23 min

$^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,52 (s, 1H), 8,17 (dd, $J = 0,7, 5,2$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66 - 7,48 (m, 3H), 7,46 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 3H), 7,34 - 7,26 (m, 3H), 6,73 (dd, $J = 1,6, 5,2$ Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,10 (td, $J = 3,9, 13,7$ Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,05 (br.s., 2H), 2,11 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,76 - 1,56 (m, 2H).

- 15 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{N}_5\text{S}_2\text{F}_3$ $[M+H]^+$ 766,1976, encontrado 766,1995.

N-{4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahydro-2H-piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridina-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 35) [m, n = 1; R1 = tetrahidropiridin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo]

Método F, etapa d1

- 20 El crudo de *N*-{4-[2-(tetrahidropiridin-4-il)-4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il]piridina-2-il}acetamida (50 mg) se trató con una mezcla de TFA/agua 9:1 (1 mL) y se agitó a 70°C durante 1,5 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5) para dar 35 mg del producto, el cual se trituró con éter etílico, se filtró y secó bajo alto vacío. Se obtuvieron 28 mg (60%) del compuesto del título como un sólido blanquecino.

HPLC: Rt: 5,84 min

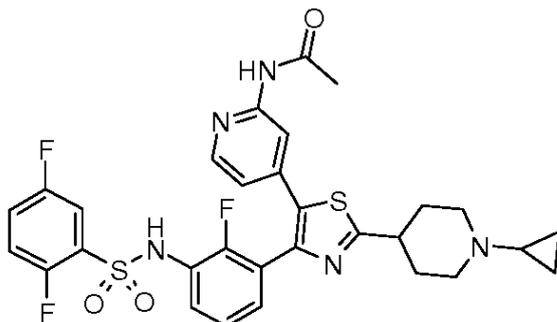
- 30 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,63 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 6,62 (dd, $J = 1,6, 5,3$ Hz, 1H), 3,93 (td, $J = 2,2, 9,4$ Hz, 2H), 3,47 (dt, $J = 2,2, 11,6$ Hz, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{F}_3\text{S}_2$ $[M+H]^+$ 589,1186, encontrado 589,1187.

Operando de forma análoga pero utilizando el material de partida adecuado se obtuvieron también los siguientes compuestos:

5 ***N***-{4-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 30) [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo]

Método F, etapa d1



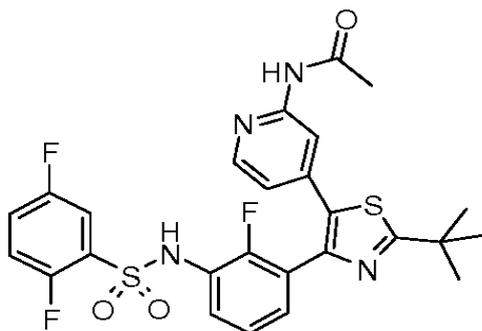
HPLC: Rt: 5,57 min

10 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,54 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 2H), 7,33- 7,23 (m, 2H), 7,21 - 7,12 (m, 1H), 6,62 (dd, $J = 1,6, 5,3$ Hz, 1H), 3,14 - 2,96 (m, 3H), 2,38 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 2H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,79 - 1,56 (m, 3H), 0,45 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 0,35 (br.s., 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 628,1659, encontrado 628,1659.

15 ***N***-{4-[2-*tert*-butil-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 42) [m, n = 1; R1 = *tert*-butilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo]

Método F, etapa d1

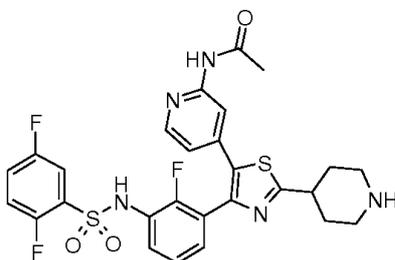


HPLC: Rt: 6,11 min

20 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,63 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,59 - 7,51 (ddd, $J = 4,2, 4,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (dt, $J = 3,9, 9,1$ Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,16 (m, 1H), 6,61 (dd, $J = 1,6, 5,3$ Hz, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 561,1237, encontrado 561,1237.

25 ***N***-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida; compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 44) [m, n = 1; R1 = piperidin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo]

Método F, etapa d1

HPLC: Rt: 4,70 min

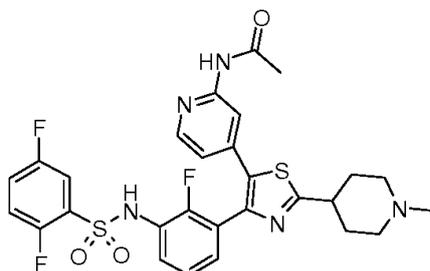
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,56 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,43 – 7,17 (m, 4H), 6,92 (br.s., 1H), 6,72 – 6,67 (m, 1H), 3,04 (dt, *J* = 2,9, 12,5 Hz, 1H), 2,30 – 2,19 (m, *J* = 2,8, 14,2 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,99 – 1,85 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₄O₃N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 588,1346, encontrado 588,1349.

Ejemplo 16

Síntesis de *N*-{4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 23) [m, n = 1; R1 = 1-metil-piperidin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo]

Método F (análogamente a Método C, etapa e)



Se disolvió *N*-{4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}acetamida (preparada como se describe en el Ejemplo 15, 50 mg, 0,085 mmol) en MeOH (5 mL) y ácido acético glacial (15 μL, 0,26 mmol). Se añadieron a la mezcla formaldehído acuoso al 37% (6,5 μL, 0,13 mmol) y cianoborohidruro sódico (8,5 mg, 0,17 mmol), y se agitó a t.a. durante 1 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se particionó entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM-MeOH 4/1) dando 30 mg (59%) del compuesto del título, después de trituración con éter de petróleo.

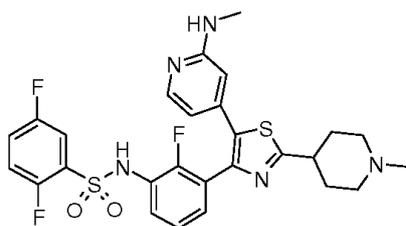
HPLC: Rt: 3,72 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) (señales seleccionadas) δ ppm 10,55 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,44 – 7,36 (m, *J* = 5,3 Hz, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (br.s., 2H), 6,66 (dd, *J* = 1,4, 5,2 Hz, 1H), 3,18 – 2,97 (m, 3H), 2,44 (br.s., 3H), 2,20 – 2,12 (m, *J* = 14,1 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,91 – 1,78 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₆O₃N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 602,1502, encontrado 602,1503.

Ejemplo 17

Síntesis de 2,5-difluoro-*N*-(2-fluoro-3{5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}fenil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z (comp. 38) [m, n = 1; R1 = 1-metil-piperidin-4-ilo; R3, R5, R17 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = acetilo]



Bencil-4-[5-{2[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]piridina-4-il}-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 49 [m, n = 1; R1 = 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R17' = *tert*-butoxicarbonilo; R18 = metilo; Rx = metoximetilo]

Método F, etapa c

Se disolvió bencil-4-[5-(2-cloropiridina-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato (preparado como se describe en el Ejemplo 9, 100 mg, 0,14 mmol) en THF (6 mL) y se añadieron consecutivamente CsCO₃ (90 mg, 0,28 mmol), Xantphos (17 mg, 0,03 mmol), metilcarbamato (preparado como se describe en la Preparación 8, 74 mg, 0,56 mmol) y Pd(AcO)₂ (12 mg, 0,03 mmol). Se sometió a la mezcla en un vial cerrado a irradiación de microondas a 120°C durante 2 h por tres veces. La suspensión se filtró a través de una capa de celite y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El crudo se purificó entonces mediante cromatografía flash (ciclohexano-acetato de etilo-etanol 4/0,5/0,5) dando 73 mg (62%) de bencil-4-[5-{2-(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]piridina-4-il}-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato.

HPLC: Rt: 7,66 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 2H), 7,53 (dt, J = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 3,1, 5,0, 7,6 Hz, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 3H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 1,6, 5,2 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,17 - 4,06 (m, J = 7,9 Hz, 2H), 3,28 - 3,27 (m, 3H), 3,24 - 3,19 (m, 3H), 3,02 (br.s., 2H), 2,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,71 - 1,62 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

HRMS (ESI) calculado para C₄₁H₄₂O₇N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 838,2551, encontrado 838,2573.

***tert*-butil-4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-2-(piperidina-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridina-2-il]metilcarbamato, compuesto de fórmula 47 [m, n = 1; R2' = N-metil-N-*tert*-butoxicarbonil amina; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]**

Método c, etapa d

Se disolvió bencil-4-[5-{2[(*tert*-butoxicarbonil)(metil)amino]piridina-4-il}-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato (177 mg, 0,21 mmol) en etanol absoluto (7 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron entonces formiato amónico (53 mg, 0,84 mmol) y paladio sobre carbón al 5% (150 mg en porciones). Se mantuvo la mezcla a reflujo durante dos días, se filtró a través de una capa de celite y se evaporó a sequedad. Se recogió el residuo con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó. Se purificó el crudo mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM-MeOH para eluir las impurezas, a continuación DCM-MeOH-NH₄OH 30% 20-5-0,5 para la elución del producto) rindiendo 65 mg (44%) del compuesto del título.

HPLC: Rt: 5,60 min

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,52 (m, 5H), 7,44 (br.s., 1H), 6,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₃H₃₆O₅N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 704,2183, encontrado 704,2191.

***Tert*-butil-4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-2-(1-metilpiperidina-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridina-2-il]metilcarbamato, compuesto de fórmula 48 [m, n = 1; R'' = metilo; R2'' = N-metil-N-*tert*-butoxicarbonil amina; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]**

Método C, etapa e

Se disolvió *tert*-butil-4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil)-2-(piperidina-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridina-2-il]metilcarbamato (65 mg, 0,09 mmol) en MeOH (5 mL) y ácido acético glacial (15 µL, 0,26 mmol). se añadieron entonces formaldehído acuoso al 37% (6,5 µL, 0,13 mmol) y cianoborohidruro sódico (8,5 mg, 0,17 mmol) a la mezcla que se agitó a t.a. durante 1 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se dividió el residuo entre

acetato de etilo y amoníaco acuoso al 15%. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, para dar 34 mg de *tert*-butil{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidil)-1,3-tiazol-5-il]piridil-2-il}metilcarbamato que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

HPLC/MS (ESI): 718 [M+H]⁺, 716 [M-H]⁻

- 5 **2,5-difluoro-*N*-(2-fluoro-3-{5-[2-(metilamino)piridil-4-il]-2-(1-metilpiperidil-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z (comp. 38) [m, n = 1; R1 = 1-metil-piperidil-4-ilo; R3, R5, R17 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = metilo]**

Método F, etapa d

- 10 Se disolvió *tert*-butil-{4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidil-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridil-2-il}metilcarbamato (34 mg, 0,05 mmol) en una mezcla de TFA-H₂O 9/1 (5 mL) y se agitó a 70°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y se particionó el residuo entre DCM y NH₄OH acuoso al 15%. La fase acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo y se evaporó el disolvente a sequedad. El crudo se purificó mediante RP-HPLC (fase móvil A: 0,05% NH₃ en agua/acetonitrilo (95:5), fase móvil B: acetonitrilo/H₂O (95:5); gradiente desde 0 a 60% en B en 15 min para luego subir al 100% en B en 0,1 min) rindiendo 15 mg (37%) del compuesto del título como una sal de trifluoroacetato.

HPLC: Rt: 3,85 min

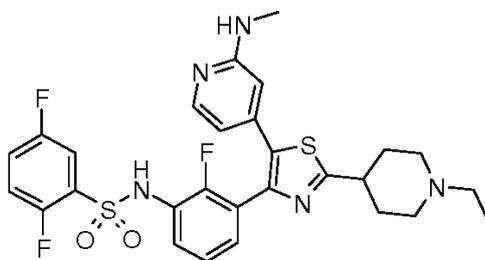
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (br.s., 1H), 9,46 (br.s., 1H), 7,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,64- 7,54 (m, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,65 - 6,39 (m, 1H), 6,27 (br.s., 1H), 3,56 (br.s., 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2, 78 (br.s., 2H), 2,35 - 2,28 (m, *J* = 14,3 Hz, 2H), 1,99 -1,86 (m, 2H).

- 20 HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₆O₂N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 574,1553, encontrado 574,1564.

Operando de forma análoga pero utilizando el aldehído adecuado en la etapa de la aminación reductiva, se obtuvo también el siguiente compuesto:

- 25 ***N*-(3-[2-(1-etilpiperidil-4-il)-5-[2-(metilamino)piridil-4-il]-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z [m, n = 1; R1 = 1-etil-piperidil-4-ilo; R3, R5, R17 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = metilo]**

Método F, etapa d



HPLC: Rt: 4,90 min

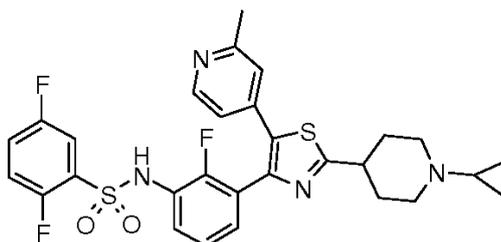
- 30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,70 (br.s., 1H), 9,19 (br.s., 1H), 7,82 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,48 (br.s., 1H), 6,24 (br.s., 1H), 3,64 - 3,56 (m, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 3,09 - 3,00 (m, 2H), 2,76 (br.s., 3H), 2,33 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 2,00 - 1,86 (m, 2H), 1,27 - 1,22 (m, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₈H₂₈O₂N₅S₂F₃ [M+H]⁺ 588,1709, encontrado 588,1729.

Ejemplo 18

- 35 **Síntesis de *N*-(3-[2-(1-ciclopropilpiperidil-4-il)-5-(2-metilpiridil-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)AC (comp. 31) [m, n = 1; R1 = 1-ciclopropil-piperidil-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R2' = metilo]**

Método F, etapas g y d2



Se disolvió *N*-{3-(5-(2-cloropiridin-4-il)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida (preparada como se describe en el Ejemplo 9, 100 mg, 0,154 mmol) en dioxano seco (1 mL). Se burbujeó argón a través de la disolución durante 5 min y se añadió una solución de AlMe₃ 2M en hexano (0,154 mL, 0,308 mmol, 2 eq), seguido de Pd(PPh₃)₄ (4 mg, 0,004 mmol, 0,02 eq). Se calentó la mezcla a 105°C en un tubo sellado durante 2 h. Se diluyó entonces con acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El crudo de *N*-{3-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida se trató con una mezcla de TFA/agua 9:1 a 70°C durante 1,5 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5) para dar 72 mg (80%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

15 HPLC: Rt: 6,00 min

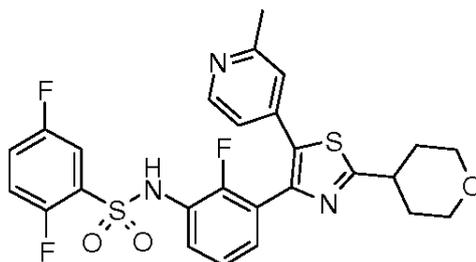
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,56 (br.s., 1H), 8,29 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,51 - 7,59 (m, 1H), 7,44 (dt, *J* = 4,0, 9,2 Hz, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,33 (dt, *J* = 1,5, 7,7 Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 1,4, 5,3 Hz, 1H), 3,07 - 3,00 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,42 - 2,33 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 3H), 0,45 (br.d., *J* = 4,6 Hz, 2H), 0,35 (br.s., 2H).

20 HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₂₈N₄O₂F₃S₂ [M+H]⁺ 585,1601, encontrado 585,1599.

Operando de forma análoga pero utilizando el material de partida adecuado se obtuvieron los siguientes compuestos:

25 **2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)AC [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R2' = metilo]**

Método F, etapas g y d2



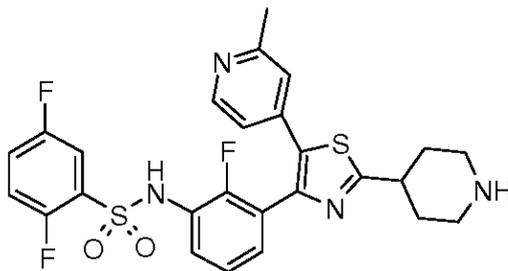
HPLC: Rt: 6,23 min

30 ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆)(señales seleccionadas) δ ppm 10,67 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,46 (dt, *J* = 3,9, 9,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,79 (dd, *J* = 1,2, 5,2 Hz, 1H), 3,93 (td, *J* = 2,1, 9,6 Hz, 2H), 3,53 - 3,42 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,81 - 1,63 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₃N₃O₃F₃S₂ [M+H]⁺ 546,1128, encontrado 546,1127.

35 **2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-metilpiridin-4-il)-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)AC [m, n = 1; R1 = piperidin-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R2' = metilo]**

Método F, etapas g y d2



HPLC: Rt: 4,79 min

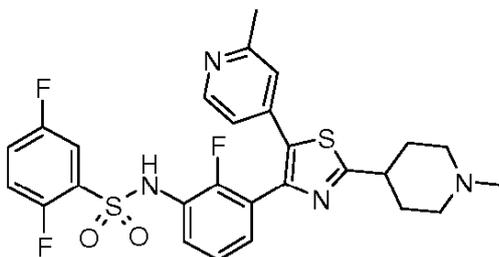
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,33 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 3H), 7,08 (br.s. 1H), 6,91 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 1H), 6,60 (br.s., 1H), 3,49 - 3,27 (m, 3H), 3,02 (dt, *J* = 2,4, 12,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23 (dd, *J* = 2,4, 14,0 Hz, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₆H₂₄N₄O₂F₃S₂ [M+H]⁺ 545,1288, encontrado 545,1304.

Ejemplo 19

Síntesis de 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)AC (comp. 26) [m, n = 1; R₁ = 1-metil-piperidin-4-ilo; R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₂' = metilo]

Método F (análogamente a Método C, etapa e)



Se disolvió 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(2-metilpiridin-4-il)-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida (obtenida como se describe en el Ejemplo 18, 100 mg, 0,184 mmol) en MeOH (2 mL). Se añadió formaldehído acuoso (37%, 0,021 mL, 0,276 mmol, 1,5 eq), seguido de ácido acético (0,032 mL, 0,552 mmol, 3 eq) y cianoborohidruro sódico (22 g, 0,294 mmol, 1,6 eq) y se agitó la mezcla a t.a. durante 1 h. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH/NH₃ 7N en MeOH 90:9:1), se trató con éter dietílico, se filtró y se secó bajo alto vacío para dar 68 mg (66%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

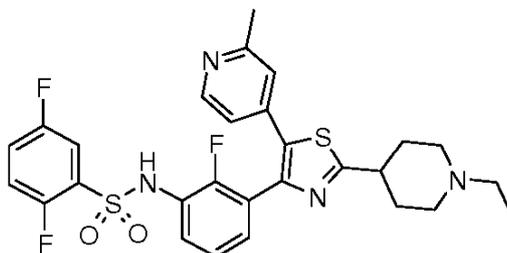
HPLC: Rt: 4,87 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,37 - 7,33 (m, 1H), 7,29 (dt, *J* = 4,0, 8,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,06 (br, s, 1H), 6,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 1H), 2,44 - 2,27 (m, 5H), 2,15 - 2,10 (m, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₆N₄O₂F₃S₂ [M+H]⁺ 559,1444, encontrado 559,1464.

Operando de forma análoga, pero utilizando el aldehído adecuado, se obtuvo también el siguiente compuesto:

2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(1-etilpiperidin-4-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)AC [m, n = 1; R₁ = 1-etil-piperidin-4-ilo; R₃, R₅ = H; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₂' = metilo]

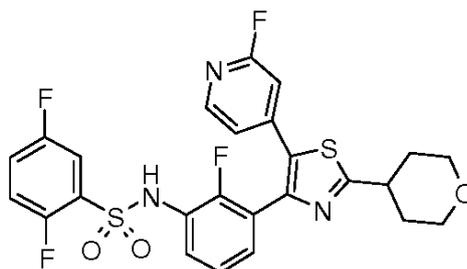
Método F (análogamente al Método C, etapa e)

HPLC: Rt: 5,00 min

5 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,30 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (br.s. 1H), 7,04 - 6,89 (m, 2H), 6,85 (br.d., $J = 5,3$ Hz, 1H), 2,87 - 2,54 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 5H), 2,27 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 2,09 (m, 2H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 573,1601, encontrado 573,1600.**Ejemplo 20**

10 **Síntesis de 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)B (comp. 34) [m, n = 1; R₂, R₅ = H; R₃ = 3-F; R₄ = F; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R₁' = tetrahidropiridin-4-ilo]**



15 **2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[2-(tetrahidro-2*H*-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 9 [n = 1; R₁ = tetrahidropiridin-4-ilo; R₄ = F; R₅ = H; R₆ = 2,5-difluorofenilo; R_x = metoximetil]**

Método A, etapas d1 y e

20 Se añadió bromuro perbromuro de piridinio (2,18 g, 6,83 mmol, 1 eq) a una solución de *N*-(3-acetil-2-fluorofenil)-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida (preparada como se describe en la Preparación 1, 2,55 g, 6,830 mmol) en THF seco (34 mL) y la mezcla se llevó a refluxo durante 1 h. Se concentró entonces la mezcla bajo presión reducida, se recogió con acetato de etilo y se lavó con HCl 0,25 M, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad, rindiendo 4,1 g del crudo de *N*-[3-(bromoacetil)-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida.

25 La mitad de este material (3,40 mmol) se disolvió en etanol absoluto (34 mL). Se añadió tetrahidro-2*H*-piridin-4-carbotioamida (preparada como se describe en la Preparación 6, 595 mg, 1,2 eq) y se agitó la mezcla a 60°C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se recogió con acetato de etilo y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Hex/acetato de etilo 6:4) para dar 1,5 g (88%) del compuesto del título como un sólido amorfo.

HPLC: Rt: 7,07 min

30 $^1\text{H-RMN}$ (401 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,17 - 8,05 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,61 (dt, $J = 4,0, 9,3$ Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,98 - 3,90 (m, $J = 2,1, 2,1, 9,6$ Hz, 2H), 3,48 (dt, $J = 1,9, 11,6$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,04 - 1,99 (m, $J = 1,8, 12,8$ Hz, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 2H).

35 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499,0968, encontrado 499,0974.

Operando de forma análoga, pero utilizando la tioamida adecuada, se obtuvo también el siguiente compuesto:

Bencil 4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 9 [n = 1; R1 = 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-ilo; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]

5 **Método A, etapas d1 y e**

HPLC: Rt: 7,90 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 - 8,07 (m, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 4H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 2,13 - 2,03 (m, J = 11,5 Hz, 2H), 1,63 (dq, J = 4,2, 12,2 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₂₉N₃O₅F₃S₂ [M+H]⁺ 632,1495, encontrado 632,1501.

N-{3-[5-bromo-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)benzenosulfonamida, compuesto de fórmula 10 [n = 1; R1 = tetrahidropirana-4-ilo; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; Hal = Br]

15 **Método A, etapa f**

Se disolvió 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[2-(tetrahidro-2H-pirana-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-N-(metoximetil)benzenosulfonamida (1,4 g, 2,808 mmol) en ácido acético (28 mL), se añadió acetato sódico (461 mg, 5,616 mmol, 2 eq) y se agitó la mezcla hasta su disolución completa. Se añadió entonces por goteo bromo (0,2 mL, 3,9 mmol, 1,4 eq) durante 45 min y se agitó a t.a. durante una noche. Se añadió entonces por goteo la mezcla de reacción a una solución fría de hidróxido sódico 1 N (300 mL) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con hidróxido sódico 0,5 N, NaHSO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad, rindiendo 1,26 g (78%) del producto del título como un aceite incoloro.

HPLC: Rt: 7,24 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,53 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,9, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,95 - 3,85 (m, 2H), 3,44 (dt, J = 1,9, 11,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 1,98 - 1,92 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₁N₂O₄F₃S₂Br [M+H]⁺ 577,0073, encontrado 577,0075.

Operando de forma análoga se obtuvo también el siguiente intermedio:

30 **Bencil 4-[5-bromo-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl](metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 10 [n = 1; R1 = 1-benciloxicarbonil-piperidina-4-ilo; R4 = F; R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; Hal = Br]**

Método A, etapa f

HPLC: Rt: 8,03 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,67 - 7,62 (m, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 5H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 5,09 (br.s., 2H), 5,08 (br.s., 2H), 4,10 - 4,04 (m, J = 13,2 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, J = 11,0 Hz, 2H), 2,05 - 1,99 (m, J = 11,5 Hz, 2H), 1,63 - 1,54 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₂₈N₃O₅F₃S₂Br [M+H]⁺ 710,0601, encontrado 710,0618.

40 **2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridina-4-il)-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}benzenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)B (comp. 34) [m, n = 1; R2, R5 = H; R3 = 3-F; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1' = tetrahidropirana-4-ilo]**

Método A, etapas h y j

Se disolvió N-{3-[5-bromo-2-(tetrahidro-2H-pirana-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluoro-N-(metoximetil)benzenosulfonamida (105 mg, 0,182 mmol) en un tubo de microondas en una mezcla de DME/H₂O 9:1 (2,2 mL) y se burbujó argón a través de la disolución durante 5 min. Se añadió carbonato de cesio (148 mg, 0,454 mmol, 2,5 eq), seguido de 3-F-4-piridinboronato de pinacol (82 mg, 0,368 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (15 mg, 0,018 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se irradió en el horno microondas a 100°C durante 30 min. Se realizó una adición de Pd(dppf)Cl₂·DCM (15 mg, 0,018 mmol, 0,1 eq) y se sometió a la mezcla a un segundo ciclo de microondas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se lavó este último concienzudamente con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice para dar 76 mg de 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(3-

fluoropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-N-(metoximetil)bencenosulfonamida impura con un dímero de subproducto. Este producto se trató con una mezcla de TFA/agua 9:1 (1 mL) y se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (Hex/acetona 65:35) para dar 24 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino.

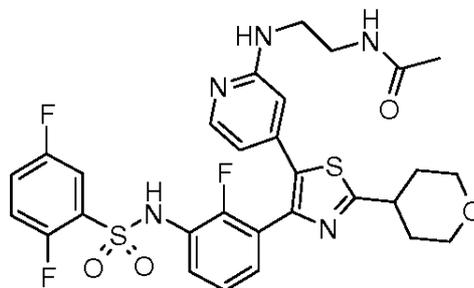
HPLC: Rt: 6,27 min

¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆)(señales seleccionadas) δ ppm 10,64 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,61 - 7,54 (m, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,39 - 7,35 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,22 - 7,16 (m, 2H), 4,00 - 3,88 (m, 2H), 3,48 (dt, J = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 2,02 (dd, J = 2,0, 12,8 Hz, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H).

10 HRMS (ESI) calculado para C₂₅H₂₀N₃O₃F₄S₂ [M+H]⁺ 550,0877, encontrado 550,0894.

Ejemplo 21

Síntesis de N-[2-({4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonyl]amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}amino)etil)acetamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 36) [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = 2-acetilaminoetilo]

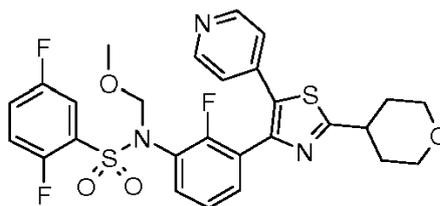


15

2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-N-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)A [m, n = 1; R2, R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1' = tetrahidropiraN-4-ilo; Rx = metoximetilo] (correspondiente al compuesto de fórmula (I)W del Método F, donde m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]

20

Método A, etapa h



Se disolvió N-[3-[5-bromo-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil]-2,5-difluoro-N-(metoximetil)bencenosulfonamida (1,26 mg, 2,182 mmol) en una mezcla de dioxano/H₂O 9:1 (22 mL) y se burbujeó argón a través de la solución durante 5 min. Se añadió carbonato de cesio (1,78 mg, 5,455 mmol, 2,5 eq), seguido de 4-piridinboronato de pinacol (895 mg, 4,364 mmol, 2 eq) y Pd(dppf)Cl₂·DCM (178 mg, 0,218 mmol, 0,1 eq) y se agitó la mezcla a 100°C durante 1,5 h. Se filtró la mezcla a través de una capa de celite y se lavó concienzudamente este último con acetato de etilo. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, se recogió con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 97:3) para dar 1,09 g (87%) del compuesto del título como un sólido amorfo.

25

30

HPLC: Rt: 5,83 min

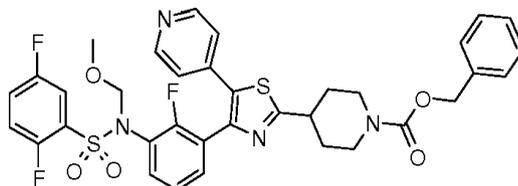
¹H-RMN (401 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 - 8,50 (m, J = 4,9 Hz, 2H), 7,41 - 7,67 (m, 4H), 7,28 - 7,38 (m, 2H), 7,07 - 7,17 (m, 3H), 4,97 (s, 2H), 3,91 - 3,99 (m, 1H), 3,44 - 3,52 (m, 1H), 1,98 - 2,06 (m, 2H), 1,70 - 1,84 (m, 2H).

35 HRMS (ESI) calculado para C₂₇H₂₅F₃N₃O₄S₂ [M+H]⁺ 576,1233, encontrado 576,1252.

Operando de forma análoga se obtuvo también el siguiente compuesto:

Bencil-4-[4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonil)(metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-5-(piridil-4-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula (I)A [m, n = 1; R2, R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1' = 1-benciloxycarbonil-piperidil-4-ilo; Rx = metoximetilo]

5 **Método A, etapa h**



HPLC: Rt: 7,37 min

10 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,54 - 8,43 (m, 2H), 7,65 - 7,56 (m, 2H), 7,52 (dt, J = 4,0, 9,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 4H), 7,35 - 7,28 (m, 3H), 7,14 - 7,03 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,35 - 3,29 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,03 (dd, J = 7,1, 11,6 Hz, 2H), 2,13 - 2,07 (m, J = 13,0 Hz, 2H), 1,65 (dq, J = 4,2, 12,2 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 709,1761, encontrado 709,1763.

15 **2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(1-oxidopiridil-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida, compuesto de fórmula 44 [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]**

Método F, etapa a

20 Se disolvió 2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-(piridil-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida (500 mg, 0,869 mmol) en DCM (9 mL) y se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico al 70% (215 mg, 0,869 mmol, 1 eq). Después de agitar durante 1 h se realizó una adición de ácido *m*-cloroperbenzoico (215 mg, 0,869 mmol, 1 eq), seguida de una segunda adición de 190 mg después de 1 hora más. Después de 5 h en total se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con NaHCO_3 y salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5) para dar 420 mg (82%) del compuesto del título como un sólido amorfo.

HPLC: Rt: 5,40 min

25 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,20 - 8,02 (m, 2H), 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,19 - 7,09 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,48 (dt, J = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 592,1182, encontrado 592,1188.

Operando de forma análoga se obtuvo también el siguiente intermedio:

30 **Bencil-4-[4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonil)(metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-5-(1-oxidopiridil-4-il)-1,3-tiazol-2-il]piperidina-1-carboxilato, compuesto de fórmula 44 [m, n = 1; R1 = 1-benciloxycarbonil-piperidil-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo]**

Método F, etapa a

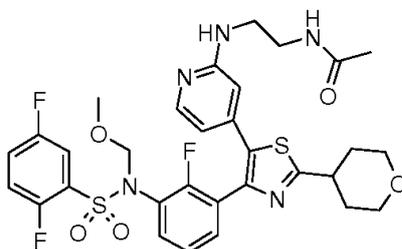
HPLC: Rt: 6,52 min

35 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 - 8,02 (m, 2H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 3,9, 9,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,48 (m, 1H), 7,39 - 7,36 (m, 4H), 7,34 - 7,29 (m, 3H), 7,19 - 7,11 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,15 - 3,97 (m, J = 13,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,29 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, J = 3,6, 12,2 Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 725,1710, encontrado 725,1710.

40 ***N*-[2-({4-[4-(3-((2,5-difluorofenil)sulfonil)(metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2*H*-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridil-2-il)amino)etil]acetamida, compuesto de fórmula (I)X [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; Rx = metoximetilo; R18 = 2-acetilaminoetilo]**

Método F, etapa b



Se disolvió 2,5-difluoro-*N*-[2-fluoro-3-[5-(1-oxidopiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil]-*N*-(metoximetil)bencenosulfonamida (104 mg, 0,175 mmol) en DCM (1,5 mL). Se añadió DIPEA (0,112 mL, 0,656 mmol, 3,75 eq), seguida de PyBroP (106 mg, 0,228 mmol, 1,3 eq) y *N*-acetiletilendiamina (0,021 mL, 0,219 mmol, 1,25 eq) y se agitó la mezcla a t.a. durante una noche. Se realizaron varias adiciones tanto de acetiletilendiamina (0,01 mL) y PyBroP (20 mg) y después de 2 h más de agitación, se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 96:4) para dar 110 mg (93%) del compuesto del título.

10 HPLC: Rt: 5,78 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,88 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,63 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,06 (dd, *J* = 1,4, 5,2 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,94 (ddd, *J* = 1,9, 1,9, 9,7 Hz, 2H), 3,47 (dt, *J* = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24 - 3,19 (m, 1H), 3,18 - 3,09 (m, 2H), 2,01 (dd, *J* = 2,1, 12,7 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,30 - 1,21 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₁H₃₃N₅O₅F₃S₂ [M+H]⁺ 676,1870, encontrado 676,1880.

***N*-[2-({4-[4-(3-{{(2,5-difluorofenil)sulfonil}amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}amino)etil]acetamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 36) [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R18 = 2-acetilaminoetilo]**

20 Método F, etapa d1

Se trató *N*-[2-({4-[4-(3-{{(2,5-difluorofenil)sulfonil}(metoximetil)amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}amino)etil]acetamida (197 mg, 0,158 mmol) con una mezcla 9:1 de TFA/agua (2 mL) y se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se evaporó a sequedad, se recogió con DCM y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El crudo del producto se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (DCM/MeOH 95:5) para dar 55 mg del compuesto del título como un sólido blanquecino.

HPLC: Rt: 5,47 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,68 (br.s., 1H), 7,91 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,60- 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,83 - 6,59 (m, 1H), 6,38 (br.s., 1H), 6,02 (br.s., 1H), 3,93 (td, *J* = 2,1, 9,5 Hz, 2H), 3,46 (dt, *J* = 1,8, 11,6 Hz, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,16 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,03 - 1,96 (m, *J* = 1,9, 12,9 Hz, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,77 - 1,68 (m, 2H).

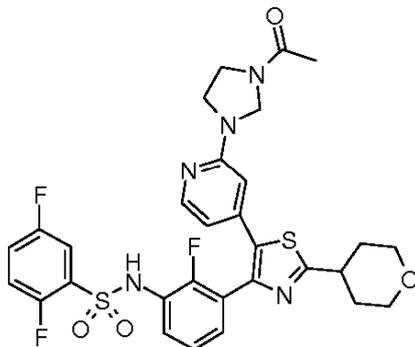
HRMS (ESI) calculado para C₂₉H₂₉N₅O₄F₃S₂ [M+H]⁺ 632,1608, encontrado 632,1625.

Se aisló también el siguiente subproducto:

***N*-[3-{{5-[2-(3-acetilimidazolidin-1-il)piridin-4-il]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z [m, n =1; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R17-R18 = 3-acetil-imidazolidin-1-ilo]**

40

Método F, etapa d1



HPLC: Rt: 5,74 min

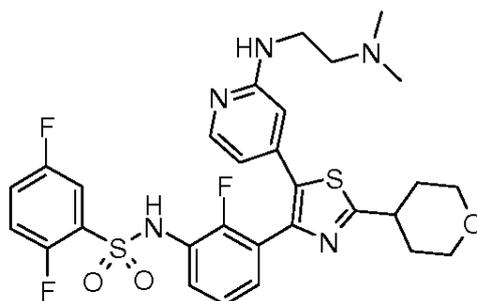
5 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,67 (br.s., 1H), 7,99 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,55 (br.s., 1H), 7,45 (br.s., 1H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,23 (br.s., 1H), 6,34 (dd, $J = 4,9, 19,6$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,78 y 4,66 (s, 2H, 2 rotámeros), 3,98 - 3,87 (m, $J = 2,4, 9,0$ Hz, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,63 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 3,47 (t, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 3H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,04 - 1,97 (m, 3H), 1,79 - 1,74 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_4\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 644,1608, encontrado 644,1623.

10 Operando de forma análoga, pero utilizando la amina apropiada, se obtuvieron también los siguientes compuestos:

N-{3-[5-(2-[[2-(dimetilamino)etil]amino]piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 40) [$m, n = 1$; $\text{R}_3, \text{R}_5 = \text{H}$; $\text{R}_4 = \text{F}$; $\text{R}_6 = 2,5$ -difluorofenilo; $\text{R}_1 = \text{tetrahidropiridin-4-ilo}$; $\text{R}_{18} = 2$ -dimetilaminoetilo]

Método F, etapa d1



15

HPLC: Rt: 5,33 min

20 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,85 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 3,3, 5,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,31 (dt, $J = 4,2, 9,0$ Hz, 1H), 7,23 (dt, $J = 1,4, 7,9$ Hz, 1H), 6,96 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,86 (br.s., 1H), 6,66 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,22 (dd, $J = 1,2, 5,2$ Hz, 1H), 3,93 (td, $J = 2,0, 9,6$ Hz, 2H), 3,47 (dt, $J = 1,8, 11,6$ Hz, 2H), 3,41 - 3,25 (m, 3H), 2,86 (br.s., 2H), 2,56 (s, 6H), 2,07 - 1,93 (m, $J = 2,0, 12,8$ Hz, 2H), 1,79 - 1,68 (m, 2H).

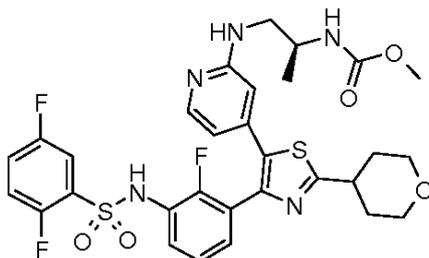
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3\text{F}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 618,1815, encontrado 618,1822.

Metil[(2*S*)-1-({4-[4-(3-[[2,5-difluorofenil]sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2*H*-piridin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)amino]propa*N*-2-il]carbamato, compuesto de fórmula (I)Z1 (comp. 41) [$m, n = 1$; $\text{R}_1 = \text{tetrahidropiridin-4-ilo}$; $\text{R}_3, \text{R}_5 = \text{H}$; $\text{R}_4 = \text{F}$; $\text{R}_6 = 2,5$ -difluorofenilo; $\text{R}_{18} = 2$ -metoxicarbonil-2-metilaminoetilo]

25

30

Método F, etapa d1



HPLC: Rt: 6,11 min

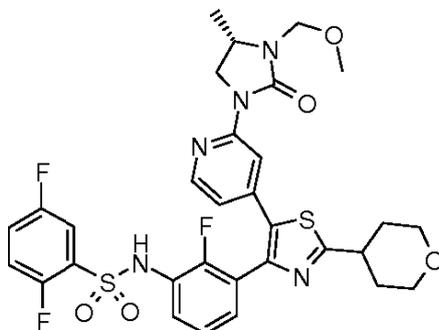
¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,66 (br.s., 1H), 7,75 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,27 (br.s., 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,63 (br.s., 1H), 6,40 (s, 1H), 5,96 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,93 (td, *J* = 2,0, 9,5 Hz, 2H), 3,64 (td, *J* = 6,8, 14,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,47 (dt, *J* = 1,9, 11,6 Hz, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 2H), 2,00 (dd, *J* = 1,9, 12,9 Hz, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 2H), 1,03 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₀H₃₁N₅O₅F₃S₂ [M+H]⁺ 662,1713, encontrado 662,1714.

10 Se aisló también el siguiente subproducto:

2,5-difluoro-*N*-{2-fluoro-3-[5-{2-[(4*S*)-3-(metoximetil)-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-il]piridin-4-il]-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)Z [m, n = 1; R1 = tetrahidropiran-4-ilo; R3, R5 = H; R4 = F; R6 = 2,5-difluorofenilo; R17-R18 = 3-metoximetil-4-metil-2-oxoimidazolidin-1-ilo]

15 Método F, etapa d1



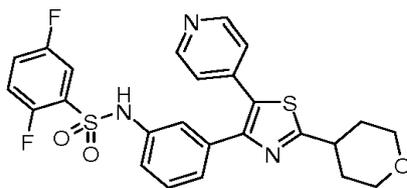
HPLC: Rt: 6,66 min

¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,67 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 3,8, 9,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,26 - 7,14 (m, 1H), 6,33 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,19 (dquin, *J* = 2,8, 6,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,51 - 3,42 (m, 3H), 3,29 - 3,14 (m, 2H), 2,05 - 1,97 (m, *J* = 1,9, 12,7 Hz, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 2H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

HRMS (ESI) calculado para C₃₁H₃₁N₅O₅F₃S₂ [M+H]⁺ 674,1713, encontrado 674,1726.

Ejemplo 22

25 **Síntesis de 2,5-difluoro-*N*-{3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T [m, n = 1; R1 = tetrahidropiran-4-ilo; R2, R3, R4, R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo]**



4-(3-nitrofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol, compuesto de fórmula 40 [n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R4, R5 = H]

Método E, etapa b

- 5 Se suspendió en etanol absoluto (20 mL) una mezcla de 2-bromo-1-(3-nitrofenil)etanona (245 mg, 1 mmol) y tetrahidro-2H-piraN-4-carbotioamida (144 mg, 1 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió entonces la solución y se evaporó a sequedad. Se disolvió el crudo en DCM y se lavó dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico y una vez con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico, se filtró y se evaporó a sequedad para rendir 285 mg del compuesto del título (98%).

10 HPLC: Rt: 5,66 min

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,75 (t, $J = 1,4$ Hz, 1H), 8,40 (dt, $J = 1,4, 8,0$ Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (dd, $J = 1,4, 8,0$ Hz, 1H), 7,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,95 (dt, $J = 1,8, 11,7$ Hz, 2H), 3,50 (dt, $J = 1,8, 11,7$ Hz, 2H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,0798, encontrado 291,0798.

- 15 **5-bromo-4-(3-nitrofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol, compuesto de fórmula 41 [n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R4, R5 = H; Hal = Br]**

Método E, etapa c

- 20 Se añadió acetato sódico (71 mg, 0,866 mmol, 2,2 eq) a una solución de 4-(3-nitrofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol (113 mg, 0,390 mmol) en ácido acético (10,5 mL) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se añadió bromo por goteo a la solución así obtenida y se monitorizó la reacción mediante HPLC hasta que se completó (total Br_2 : 44 μL , 137 mg, 0,86 mmol, 2,2 eq). Se vertió la solución en 100 mL de hidróxido sódico 1 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad para rendir 5-bromo-4-(3-nitrofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol (141 mg, 100%).

HPLC: Rt: 7,29 min

- 25 $^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,72 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,39 (ddd, $J = 1,2, 2,2, 8,0$ Hz, 1H), 8,29 (ddd, $J = 1,2, 2,2, 8,0$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,93 (dt, $J = 2,1, 2,1, 11,6$ Hz, 2H), 3,47 (dt, $J = 2,1, 11,6$ Hz, 2H), 2,03 - 1,98 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{SBr}[\text{M}+\text{H}]^+$ 368,9903, encontrado 368,9894.

- 30 **4-[4-(3-nitrofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridina, compuesto de fórmula 42 [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R2, R3, R4, R5 = H]**

Método E, etapa d

- 35 Se disolvió 5-bromo-4-(3-nitrofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol (140 mg, 0,379 mmol) en una mezcla de dioxano desgasificado (8 mL) y agua (1,6 mL). Se añadieron posteriormente a la solución 2-(4-piridil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (78 mg, 0,379 mmol, 1 eq), carbonato de cesio (370 mg, 1,137 mmol, 3 eq.) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (31 mg, 0,0379 mmol, 0,1 eq). La mezcla así obtenida se agitó y calentó a reflujo bajo atmósfera de argón durante 5 h. Después de enfriar, se filtró la suspensión a través de una capa de celite y se evaporó a sequedad. Se redisolvió el crudo en acetato de etilo y se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El material sólido obtenido se purificó entonces mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluida con acetato de etilo/Hex (6/4) rindiendo el compuesto del título (98 mg, 70%).

HPLC: Rt: 6,01 min

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,65 - 8,51 (m, 2H), 8,29 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,21 (ddd, $J = 1,2, 2,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,82 (td, $J = 1,2, 8,1$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,42 - 7,29 (m, 2H), 4,02 - 3,91 (m, 2H), 3,50 (dt, $J = 1,8, 11,6$ Hz, 2H), 2,10 - 2,02 (m, $J = 2,6, 12,3$ Hz, 2H), 1,85 - 1,73 (m, $J = 4,3, 13,1$ Hz, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{17}N_3O_3S[M+H]^+$ 368,1064, encontrado 368,1062.

3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]anilina, compuesto de fórmula 43 [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R2, R3, R4, R5 = H]

Método E, etapa e

- 5 Se añadió zinc (300 mg) a una solución de 4-[4-(3-nitrofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridina en etanol absoluto (5 mL) y ácido acético (1 mL). Se agitó la mezcla y se calentó a reflujo durante 3 h. Se secó la mezcla y se trató con una pequeña cantidad de HCl 1 N. Después de agitar durante 1 h, se llevó la solución a pH 14 utilizando hidróxido sódico y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El material sólido obtenido se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluída con acetato de etilo/hex/hidróxido amónico 8/2/0,1 rindiendo el compuesto del título (52 mg, 59%).

HPLC: Rt: 4,97 min

1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,70 - 8,30 (m, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 6,96 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 6,58 - 6,50 (m, 1H), 6,48 - 6,31 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,95 (dt, J = 2,1, 11,6 Hz, 2H), 3,48 (dt, J = 2,1, 11,6 Hz, 3H), 3,33 - 3,26 (m, 2H), 2,02 (dd, J = 1,8, 13,0 Hz, 2H), 1,82 - 1,71 (m, 2H).

- 15 HRMS (ESI) calculado para $C_{19}H_{20}N_3OS[M+H]^+$ 338,1322, encontrado 338,1331.

2,5-difluoro-N-{3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R2, R3, R4, R5 = H; R6 = 2,5-difluorofenilo]

Método E, etapa f

- 20 Se disolvió bajo atmósfera de nitrógeno 3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]anilina (28 mg, 0,083 mmol) en DCM (2 mL). Se añadió piridina seca (10 μ L) seguida de cloruro de 2,5-difluorobencenosulfonilo (20 μ L). Se agitó la mezcla a t.a. durante 2 h, se diluyó entonces con DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Se purificó el crudo mediante cromatografía de columna de gel de sílice eluída con DCM/MeOH/hidróxido amónico 100/2/0,2 rindiendo el compuesto del título (23 mg, 53%).

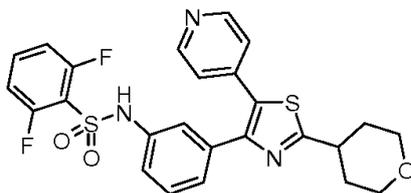
- 25 HPLC: Rt: 6,11 min

1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,83 (br.s., 1H), 8,75 - 8,24 (m, 2H), 7,63 - 7,57 (m, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,04 (m, 2H), 3,95 (td, J = 2,1, 11,7 Hz, 2H), 3,49 (dt, J = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 2,06 - 1,96 (m, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{22}N_3O_3F_2S_2[M+H]^+$ 514,1065, encontrado 514,1075.

- 30 Análogamente, pero empleando el cloruro de sulfonilo adecuado, se obtuvo el siguiente compuesto:

2,6-difluoro-N-{3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida, compuesto de fórmula (I)T [m, n = 1; R1 = tetrahidropiraN-4-ilo; R2, R3, R4, R5 = H; R6 = 2,6-difluorofenilo]



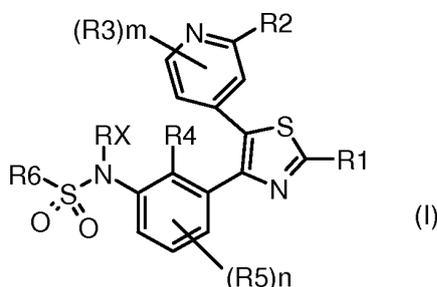
HPLC: Rt: 5,89 min

- 35 1H -RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,96 (s, 1H), 8,60 - 8,38 (m, 2H), 7,80 - 7,62 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 3H), 7,20 - 7,17 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,99 - 3,91 (m, J = 2,0, 2,0, 9,5 Hz, 2H), 3,49 (dt, J = 1,9, 11,6 Hz, 2H), 3,36 - 3,32 (m, 1H), 2,05 - 1,98 (m, J = 2,0, 12,8 Hz, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 2H).

HRMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{22}N_3O_3F_2S_2[M+H]^+$ 514,1065, encontrado 514,1074.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



donde

5 n y m son cada uno independientemente 1 o 2;
 R1 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o R1 es NR7R8 o COR9,
 donde:

10 R7 y R8 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R7 y R8 pueden formar un heterociclilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH; o
 15 R7 es hidrógeno y R8 es COR10,
 donde

R10 es OR11, NR12R13 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; donde

20 R11 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;
 R12 y R13 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R12 y R13 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH;

R9 es OR14 o NR15R16, donde:

30 R14 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;
 R15 y R16 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R15 y R16 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH;

35 R2 y R3 son, cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquenilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o R2 y R3 son, cada uno independientemente, NR17R18, CONR19R20, OR21, SR21 o SO₂R21,
 40 donde:

R17 y R18 son, independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alquenilo (C₂-C₈), alquinilo (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R17 y R18 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH; o R17 es hidrógeno y R18 es COR22,
 45 donde:

R22 es OR23, NR24R25 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; donde:

5 R23 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo, y

10 R24 y R25 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo: o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R24 y R25 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH;

15 R19 y R20 son, cada uno independientemente, hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R19 y R20 pueden formar un heterociclilo o heteroarilo de 3 a 8 miembros opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente un grupo heteroatómico o heteroátomo adicional seleccionado entre S, O, N y NH; R21 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo;

20 o, R2 y R3 tomados juntos pueden formar parte de un heterociclilo, arilo o heteroarilo cuando m es 1 y R3 está en la posición 3 del núcleo piridina;

R4 y R5 son, cada uno independientemente, hidrógeno halógeno, trifluorometilo, triclorometilo, ciano, OR26 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈), donde;

25 R26 es hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₂-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈);

Rx es hidrógeno, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₃) lineal o ramificado, un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre acilo (C₂-C₆) o un grupo alcocarbonilo (C₂-C₆) opcionalmente sustituido;

30 R6 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo (C₁-C₈) lineal o ramificado, alqueno (C₂-C₈), alquino (C₃-C₈), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalqueno (C₃-C₈), heterociclilo, arilo y heteroarilo; o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 donde:

35 R1 es NR7R8 o un heterociclilo opcionalmente sustituido, donde R7 y R8 son como se define en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 o 2 donde:

R1 es hidrógeno o un grupo NR17R18, donde R17 y R18 son como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones de la 1 a la 3 donde:

40 R2 es un grupo NR17R18, donde R17 es hidrógeno y R18 es COR22, donde R22 es como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones de la 1 a la 4 donde:

R3 es hidrógeno, R4 es halógeno y R5 es hidrógeno o halógeno.

6. Un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones de la 1 a la 5 donde:

Rx es hidrógeno y R6 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

45 7. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en las reivindicaciones de la 1 a la 6, el cual se selecciona del grupo consistente en:

50 N-{3-[2-amino-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 N-{2,4-difluoro-3-[2-(metilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 N-{3-(2-(dietilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 N-(2,4-difluoro-3-{2-[(2-metilpropil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}fenil)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 N-(2,4-difluoro-3-{2-[(2-metoxietil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}fenil)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;
 N-(2,4-difluoro-3-[2-(piperidin-4-ilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil)-2,5-difluorobenzenosulfonamida;

- N-(3-{2-[ciclohexil(metil)amino]-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(2,4-difluoro-3-[2-(4-metilpiperaziN-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(2,4-difluoro-3-(2-(piperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
5 N-(3-{2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(3-(2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(2,4-difluoro-3-(2-(4-oxopiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(2,4-difluoro-3-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
10 N-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2,4-difluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(2,4-difluoro-3-(2-(morfolin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(3-(2-(dietilamino)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(3-(2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
15 N-(3-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(piridin-4-il)-2-(tetra hidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
20 N-(3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
N-(3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
25 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-[5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-(2-(1-metilpiperidin-4-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-(5-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
30 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(2-metilpiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
N-(4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)-2-metilpropanamida;
N-(4-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
35 N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2,6-difluorofenil)-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-2-il)acetamida;
40 2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-(5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
N-(4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
N-(2-((4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)amino)etil)acetamida;
45 N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
2,5-difluoro-N-(2-fluoro-3-[5-[2-(metilamino)piridin-4-il]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
50 N-(3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(3-(5-(2-[(2-(dimetilamino)etil)amino]piridin-4-il)-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
metil[(2S)-1-((4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-2-(tetrahidro-2H-piraN-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)amino)propaN-2-il]carbamato;
55 N-(4-(2-*terc*-butil-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
N-(3-[2-*terc*-butil-5-(piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-2-(piperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
metil ((2S)-1-((4-[4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)amino)propaN-2-il]carbamato;
60 2,5-difluoro-N-{2-fluoro-3-[5-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(1-metilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]fenil}bencenosulfonamida;
N-(4-(4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil)-2-(1-etilpiperidin-4-il)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)acetamida;
metil ((2S)-1-((4-[2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonil]amino)-2-fluorofenil]-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il)amino)propaN-2-il]carbamato;
65 N-(3-(2-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-5-(3-fluoropiridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;

N-{3-(5-(2-aminopiridin-4-il)-2-*tert*-butil-1,3-tiazol-4-il)-2-fluorofenil}-2,5-difluorobencenosulfonamida;
N-(3-{2-*tert*-butil-5-(2-(metilamino)piridin-4-il)-1,3-tiazol-4-il}-2-fluorofenil)-2,5-difluorobencenosulfonamida y
metil ((2S)-1-({4-[2-*tert*-butil-4-(3-[(2,5-difluorofenil)sulfonylamino]-2-fluorofenil)-1,3-tiazol-5-il]piridin-2-il}amino)propyl)carbamato.

- 5 8. Un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de la familia Raf que comprende el contacto de dicho receptor con una cantidad eficaz de un compuesto como se define en la reivindicación 1.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende además uno o varios agentes quimioterapéuticos.
11. Un producto o kit que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, o composiciones farmacéuticas del mismo como se define en la reivindicación 9 y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia anticancerígena.
- 15 12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
13. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método para tratar el cáncer.