

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 014**

51 Int. Cl.:

**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2014 PCT/EP2014/051642**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14118186**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2014 E 14701566 (3)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2951174**

54 Título: **Isotiazoles sustituidos con amino**

30 Prioridad:

**30.01.2013 EP 13153278**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**26.09.2017**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BÄRFACKER, LARS;  
PRECHTL, STEFAN;  
SIEMEISTER, GERHARD;  
WENGNER, ANTJE MARGRET;  
ACKERSTAFF, JENS;  
NOWAK-REPPPEL, KATRIN;  
BADER, BENJAMIN;  
LIENAU, PHILIP;  
STÖCKIGT, DETLEF y  
HEINRICH, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 634 014 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

Isotiazoles sustituidos con amino

La presente invención se refiere a compuestos del tipo de los isotiazoles sustituidos con amino que tienen la fórmula general (I), que son como se describe y se define en el presente documento, a procedimientos para reparar dichos compuestos, a composiciones y combinaciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y al uso de dichos compuestos para la manufactura de composiciones farmacéuticas útiles en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad, particularmente de los neoplasmas, en forma de agentes individuales o en combinación con otros principios activos.

**Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos químicos que inhiben el punto de verificación de la mitosis (que también se conoce como el punto de verificación del huso o el punto de verificación del ensamblaje del huso). El punto de verificación de la mitosis es un mecanismo de vigilancia que es útil para asegurar que tenga lugar una segregación apropiada de los cromosomas en el transcurso de la mitosis. Cuando una célula se divide, es imprescindible asegurar que tenga lugar una segregación pareja de los cromosomas que se han replicado entre las células hijas. Una vez que se inicia la mitosis, los cromosomas quedan unidos a nivel de los cinetocoros a los microtúbulos que constituyen el aparato del huso. El punto de verificación de la mitosis siempre se encuentra activo en presencia de los cinetocoros, lo que impide que las células ingresen en la anafase y se complete la división con los cromosomas no unidos (Suijkerbuijk y Kops, *Biochemica et Biophysica Acta*, 2008, 1786, 24-31; Musacchio y Salmon, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007, 8, 379-93). Cuando no tiene lugar la unión, se produce una molécula que inhibe el complejo que promueve la anafase y los ciclosomas (APC/C), una ciclina B, que es indicadora de la ligasa de ubiquitina E3, y una securina, que participa en la degradación en los proteasomas (Pines, J., *Cubism and the cell cycle: the many faces of the APC/C*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 12, 427-438, 2012). Una vez que todos los cinetocoros están unidos al huso correcto de manera correcta, es decir, de modo anfitélico o bipolar, se supera el punto de verificación, se activa el APC/C, se inicia la anafase y se completa la mitosis. A nivel molecular, el inhibidor del APC/C, es decir, el complejo del punto de verificación de la mitosis (MCC), da como resultado una interrupción compleja en la mitosis, que se caracteriza por una deficiencia a nivel de (Mad) -2 y por una formación de prolongaciones que no puede ser inhibida por la quinasa relacionada con el benzimidazol (Bub) 1 (BubR-1), por Mad-3 ni por Bub3, que da como resultado una unión directa al cofactor que estimula el APC/C, Cdc20, y eventualmente su inhibición. La quinasa de proteínas monopolar del huso 1 (Mps1) da como resultado la estimulación del MCC a través de la acción de Mad1, por lo que es un elemento activador fundamental del punto de verificación del ensamblaje del huso (puede hallarse una revisión reciente en Vleugel et al., *Evolution and function of the mitotic checkpoint*, *Dev. Cell*, 23, 239-250, 2012). Por otro lado, la quinasa de proteínas Bub1 contribuye a la inhibición del APC/C a través de la fosforilación de Cdc20.

Sobre la base de la evidencia abundante que se encuentra disponible en la actualidad, puede inferirse que un punto de verificación de la mitosis con una función incompleta puede dar como resultado aneuploidía y actividad tumorigénica (Weaver y Cleveland, *Cancer Research*, 2007, 67, 10103-5; King, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1786, 414). En contraste, se ha establecido que una inhibición completa del punto de verificación de la mitosis, por ejemplo, como resultado de la anulación de sus componentes proteicos, puede dar como resultado una segregación errónea severa de los cromosomas y la inducción de la apoptosis entre las células tumorales (Kops y col., *Nature Reviews Cancer*, 2005, 5, 773-85; Schmidt y Medema, *Cell Cycle*, 2006, 5, 159-63; Schmidt y Bastians, *Drug Resistance Updates*, 2007, 10, 162-81).

Desde hace tiempo, se ha reconocido que la interferencia con la regulación del ciclo celular mediante el uso de sustancias químicas es una estrategia terapéutica apropiada para combatir diversos trastornos relacionados con la proliferación, como es el caso de los tumores sólidos, entre los que pueden mencionarse los carcinomas, los sarcomas, las leucemias, los tumores linfoides u otros trastornos asociados a una proliferación sin control de las células. Los abordajes tradicionales se han basado en la inhibición del progreso de la mitosis (por ejemplo, mediante el uso de fármacos anti-tubulina, antimetabolitos o inhibidores de la CDK). Recientemente, se ha desarrollado un abordaje novedoso que se basa en la inhibición del punto de verificación de la mitosis (Manchado y col., *Cell Death and Differentiation*, 2012, 19, 369-377; Colombo y Moll, *Expert Opin. Ther. Targets*, 2011, 15(5), 595-608; Janssen y Medema, *Oncogene*, 2011, 30(25), 2799-809). Se espera que la anulación del punto de verificación de la mitosis dé como resultado la segregación errónea de los cromosomas en las células cancerosas, lo que a su vez podrá traducirse en una aneuploidía severa y en la muerte de las células. Se han descrito diversas sustancias químicas apropiadas para inhibir la actividad de la quinasa (Lan y Cleveland, *J. Cell Biol.*, 2010, 190, 21-24; Colombo y col., *Cancer Res.*, 2010, 70, 10255-64; Tardif y col. *Characterization of the cellular and antitumor effects of MPI-0479605, a small-molecule inhibitor of the mitotic kinase Mps1*, *Mol. Cancer Ther.*, 10, 2267-2275, 2011). En WO2011/063908 (que es propiedad intelectual de Bayer, GmbH) se describen compuestos del tipo de las triazolopiridinas que son útiles como inhibidores de la quinasa monopolar del huso 1 (MPS-1 o TTK). En WO 2012/080230 (que es propiedad intelectual de Bayer, GmbH) se describen compuestos del tipo de las imidazopirazininas sustituidas que también son inhibidores de la quinasa monopolar del huso 1 (MPS-1 o TTK).

60

Los compuestos que pueden dirigirse a la quinasa Mps1 pueden dar como resultado una inhibición rápida de la actividad del punto de verificación de la mitosis y los defectos en la segregación de los cromosomas que se inducen con nocodazol, por lo que pueden presentar actividad antiproliferativa en los análisis basados en células y efectos de inhibición en los modelos basados en xenoinjertos.

5 La presente invención se refiere a compuestos químicos que son útiles para inhibir el punto de verificación de la mitosis en las células, lo cual puede determinarse por medio de análisis apropiados, sin que haya una interferencia directa con la actividad de la quinasa Mps1 o de otras quinasas conocidas que participen en el punto de verificación de la mitosis, como es el caso de las quinasas Bub1, BubR1, Aurora A-C o CDK1. Por consiguiente, en la presente  
10 invención se describe un abordaje novedoso con el que puede realizarse una intervención química sobre el punto de verificación de la mitosis.

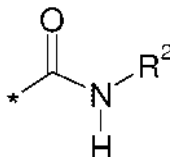
El WO 2011/003793 (de BASF SE) se refiere a compuestos del tipo de las piridazinas que son útiles para controlar diversos invertebrados plaga, procedimientos para controlar diversos invertebrados plaga, procedimientos para proteger material apropiado para propagar las plantas y/o las propias plantas de diversos invertebrados plaga y procedimientos para tratar las infestaciones o las infecciones provocadas por diversos parásitos en los animales o  
15 para proteger los animales de las infestaciones o las infecciones provocadas por diversos parásitos, donde se emplean compuestos como los que se han mencionado, así como composiciones agrícolas que comprenden compuestos como los que se han mencionado.

El WO 2002/068406 (de Amgen, inc.) se refiere a derivados de aminas sustituidas que pueden ser útiles en la profilaxis o el tratamiento de diversas enfermedades, como es el caso de las enfermedades que están mediadas por la angiogénesis.  
20

El US 2008/275057 (CanBas Co., Ltd.) se refiere a compuestos de azol-diona que anulan el punto de control del ciclo celular G2. Tales compuestos son adecuados para el tratamiento del cáncer.

Sin embargo, el estado de la técnica descrita anteriormente no describe los compuestos del tipo de los isotiazoles sustituidos específicos de la fórmula general (I) de la presente invención como se definen en el presente documento,  
25 es decir, un resto de isotiazol, que comprende

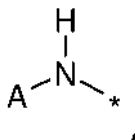
- un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> en su posición 3, y
- un grupo de estructura, en su posición 4: en el que:



- 30
- \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula y
  - R representa fenilo o piridinilo, que se sustituye opcionalmente como se define en el presente documento,

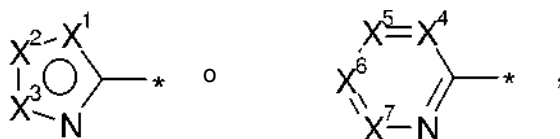
y

- un grupo de estructura, en su posición 5:



en la que

- 35
- \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula y
  - A representa un grupo heteroarilo



- en el que \* indica el punto de unión de dicho grupo heteroarilo, que es como se define en el presente documento y que se sustituye opcionalmente como se define en el presente documento;

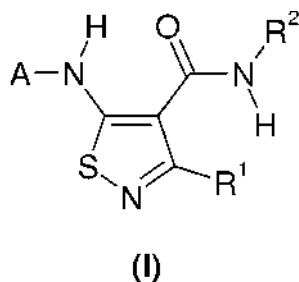
o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describe y se define en el presente documento y que se conocerán en lo sucesivo en el presente documento, como "compuestos de la presente invención" o su actividad farmacológica.

5 Ahora se ha descubierto, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, sorprendentemente se ha descubierto que dichos compuestos de acuerdo con la presente invención pueden inhibir de manera efectiva el punto de verificación del ensamblaje del huso, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, más particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplástico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

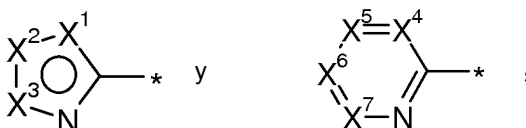
### Descripción de la invención

20 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I):



en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



25 en la que uno de X¹, X² y X³ representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X¹, X² y X³ representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ representan carbono como átomos del anillo o uno de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ representa un átomo de N, y los otros de X⁴, X⁵, X⁶ y X⁷ representan carbono como átomos del anillo, y

30 en la que X¹ y X² o X² y X³ o X⁴ y X⁵ o X⁵ y X⁶ o X⁶ y X⁷ opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y en el que el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

35 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

- R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:  
 fenilo o piridinilo,  
 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente,  
 con un sustituyente seleccionado entre:  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
 hidroxilo, un átomo de halógeno, fenilo, feniloxi,  
 dichos grupos fenilo y feniloxi están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o  
 diferente, con un sustituyente seleccionado entre:  
 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,
- R<sup>3</sup> representa:  
 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- R<sup>4</sup> representa:  
 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- R<sup>5</sup> representa:  
 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 o,
- R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:  
 un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional  
 seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Los términos mencionados en el presente texto presente preferentemente tienen los siguientes significados:

La expresión "átomo de halógeno", "halo-" o "Hal-" significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- La expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2- dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>"), por ejemplo, un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

- La expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado y monovalente, en el que la expresión "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" es como se lo definió con anterioridad, y en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, idénticos o diferentes, es decir, un átomo de halógeno es independiente del otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- La expresión "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente, de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi, o n-hexoxi o un isómero del mismo.

- La expresión "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, saturado, monovalente, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza, en forma idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- La expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente y monocíclico que comprende 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono ("cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>"). Dicho grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es, por ejemplo, un anillo hidrocarbonado monocíclico, por ejemplo, un anillo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo o ciclohexilo.

- La expresión "cicloalquiloxio C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa un grupo hidrocarbonado saturado, monovalente y monocíclico de fórmula O-cicloalquilo, en la que el término "cicloalquilo" se ha definido anteriormente, por ejemplo, un grupo ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclohexiloxilo o ciclohexiloxilo.

El término "heteroarilo" debe entenderse como que significa un sistema de anillos monocíclico, aromático que tiene 5 o 6 átomos en el anillo (un grupo "heteroarilo de 5 o 6 miembros") que contiene un átomo de nitrógeno, que contiene dicho "heteroarilo de 5 miembros" un heteroátomo adicional, que puede ser un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre, y dicho "heteroarilo de 6 miembros" puede comprender un átomo de nitrógeno adicional, opcionalmente, dicho "heteroarilo de 5 o 6 miembros" puede estar unido a un segundo anillo de 5 o 6 miembros, que puede no estar saturado o puede estar parcialmente saturado, y que también puede comprender un heteroátomo adicional, que puede ser un átomo de oxígeno, de nitrógeno o de azufre, con lo que puede formarse un sistema bicíclico. El "heteroarilo" que se describió con anterioridad, que en particular es un "heteroarilo de 5 o 6" miembros y que puede condensarse con otro anillo de 5 o 6 miembros para formar un sistema bicíclico, puede seleccionarse, entre el imidazolilo, el oxazolilo, el tiazolilo, el pirazolilo, el isoxazolilo, el isotiazolilo, el piridinilo, el pirimidinilo, el piridazinilo, el pirazinilo y los derivados de éstos en forma de anillos, como es el caso del benzoxazolilo, el benzisoxazolilo, el benzimidazolilo, el benzotiazolilo, el indazolilo, el quinolinilo, el quinazolinilo, el isoquinolinilo, el quinoxalinilo, el cinnolinilo o el tienopirimidinilo, etc.

La expresión "heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros" debe entenderse como que significa un anillo saturado, monovalente, monocíclico que contiene un átomo de nitrógeno y 4 o 5 átomos de carbono, en el que uno de los átomos de carbono se reemplaza opcionalmente por un heteroátomo adicional, seleccionado entre el grupo que consiste en el N, el O y el S, o por un grupo que comprende un heteroátomo que contiene el grupo, tal como S(=O), S(=O)<sub>2</sub> o NR<sup>a</sup>, en el que R<sup>a</sup> representa un átomo de hidrógeno, o por un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Dicho heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros puede tomar la forma de un grupo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o piperazinilo.

En general, y salvo que se especifique lo contrario, los radicales heteroarílicos incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo, los isómeros posicionales de los mismos. Por lo tanto, en un ejemplo ilustrativo, pero no limitativo, el término piridilo incluye un piridin-2-ilo, un piridin-3-ilo o un piridin-4-ilo.

El término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", como se lo usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", "alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe entenderse como que significa un grupo alquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 1 y 6, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Además, debe comprenderse que dicho término "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; en el caso de "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o "haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" incluso más particularmente C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

De manera similar, como se lo usa en el presente documento, el término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", como se lo usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de las definiciones de "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" y "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>", significa un grupo alquenilo o un grupo alquinilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 2 y 6, por ejemplo 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono. Además, debe comprenderse que dicho término "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>; particularmente C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

Además, como se lo usa en el presente documento, el término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>", como se lo usa a lo largo de este texto, por ejemplo, en el contexto de la definición de "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- cicloalquilo", significa un grupo cicloalquilo con una cantidad finita de átomos de carbono de entre 3 y 6, por ejemplo 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe comprenderse que dicho término "C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en el mismo, por ejemplo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>; particularmente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado han sido reemplazados por una selección de los grupos que se enumeran, con la condición de que no se supere la valencia normal del átomo bajo las circunstancias del caso y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables están permitidas, pero solamente si dichas combinaciones dan como resultado un compuesto estable.

La expresión "opcionalmente sustituido" hace referencia a una sustitución opcional con los grupos, los radicales o las unidades que se enumeran.

Los sustituyentes en los sistemas de anillos abarcan aquellos sustituyentes que están unidos a los sistemas de anillos aromáticos o no aromáticos, por ejemplo, en reemplazo de un hidrógeno disponible.

Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", por ejemplo, en el contexto de la definición de los sustituyentes en los compuestos de las fórmulas generales de acuerdo con la presente invención, debe entenderse como que significa "uno, dos, tres, cuatro o cinco, particularmente uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, más particularmente uno, dos o tres sustituyentes, incluso más preferentemente uno o dos".

La invención también incluye todas las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención. Una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se define como una variante en la cual se ha reemplazado al menos un átomo natural por otro que tiene un número atómico idéntico pero que se caracteriza por un número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de acuerdo con la invención incluyen los isótopos del hidrógeno, del carbono, del nitrógeno, del oxígeno, del fósforo, del azufre, del flúor, del cloro, del bromo y del yodo, tales como el H (el deuterio), el <sup>3</sup>H (el tritio), el <sup>13</sup>C, el <sup>14</sup>C, el <sup>15</sup>N, el <sup>17</sup>O, el <sup>18</sup>O,

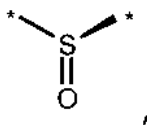
el  $^{32}\text{P}$ , el  $^{33}\text{P}$ , el  $^{33}\text{S}$ , el  $^{34}\text{S}$ , el  $^{35}\text{S}$ , el  $^{36}\text{S}$ , el  $^{18}\text{F}$ , el  $^{36}\text{Cl}$ , el  $^{82}\text{Br}$ , el  $^{123}\text{I}$ , el  $^{124}\text{I}$ , el  $^{129}\text{I}$  y el  $^{131}\text{I}$ . Algunas de las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, aquellas en las que se han incorporado uno o más isótopos radiactivos como el H o el  $^{14}\text{C}$ , pueden resultar útiles para analizar la distribución de un fármaco y/o de un sustrato en un tejido. Desde el punto de vista de la facilidad de la manipulación y la idoneidad para la detección, resultan preferibles los isótopos tritio y  $^{14}\text{C}$ . Por otra parte, mediante una sustitución con un isótopo como el deuterio, pueden obtenerse determinadas ventajas terapéuticas a causa de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o un menor requerimiento de dosificación. Como consecuencia, estos isótopos pueden resultar preferibles bajo circunstancias específicas. En general, las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención pueden elaborarse de acuerdo con procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, sobre la base de los procedimientos o los procedimientos ilustrativos que se describen en la sección de ejemplos en la presente, mediante el uso de las variantes isotópicas correspondientes en lugar de los reactivos que se mencionan.

Cuando en la presente se usa la forma en plural de la palabra, los compuestos, sales, formas polimórficas, hidratos, solvatos y semejantes, se considera que también comprende un solo compuesto, sal, forma polimórfica, isómero, hidrato, solvato o similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se entiende un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento, con un grado de pureza útil para formar una mezcla de reacción y para formularlo en un agente terapéutico eficaz.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención opcionalmente contienen uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y la naturaleza de los distintos sustituyentes deseados. Se encuentran presentes átomos de carbono asimétricos en la configuración (R) o (S), lo cual dará como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico, y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En determinados casos, también puede haber asimetría presente debido a la rotación restringida alrededor de un enlace determinado, por ejemplo, el enlace central que une los dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención opcionalmente contienen átomos de azufre asimétricos, como es el caso de los grupos sulfóxido asimétricos, que tienen la siguiente estructura:



por ejemplo, en la que \* indica los átomos a los cuales puede estar unido el resto de la molécula.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma cis o trans. Todas estas configuraciones (incluyendo los enantiómeros y los diastereómeros) han de quedar incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos son aquellos que producen la actividad biológica más deseable. Dentro del alcance de la presente invención también se incluyen los isómeros y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas separados, puros o parcialmente purificados de los compuestos de esta invención. La purificación y la separación de dichos materiales se pueden efectuar usando técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o una base ópticamente activo o por formación de diastereómeros covalentes. Los ejemplos de los ácidos apropiados son el ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluitartárico y alcanforsulfónico. Pueden separarse las mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas, empleando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Las bases o ácidos ópticamente activos entonces se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para separar isómeros ópticos comprende el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas quirales para HPLC), con o sin una derivatización convencional, elegida ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas quirales de HPLC apropiadas son producidas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todos los cuales se pueden seleccionar de forma rutinaria. También son de utilidad las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Del mismo modo, pueden obtenerse los compuestos ópticamente activos de la presente invención por síntesis quiral, usando materiales iniciales ópticamente activos.

Con el fin de diferenciar los distintos tipos de isómeros unos de otros, puede usarse la Sección E de las reglas de la IUPAC como referencia (Pure Appl Chem 45, 1130, 1976).

La presente invención incluye todos los estereoisómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de estereoisómeros individuales o de mezclas de estereoisómeros, por ejemplo, de isómeros R o S o de isómeros E o Z, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual de un compuesto de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, de un enantiómero o un diastereómero individual, se lleva a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica, lo que en particular abarca la cromatografía, especialmente la cromatografía quiral.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de acuerdo con la presente invención que, por ejemplo, contenga una unidad de pirazol como un grupo heteroarilo podrá tomar la forma de un tautómero 1H o de un tautómero 2H, o incluso podrá tomar la forma de una mezcla de los tautómeros en cualquier cantidad, como se los representa a continuación:



Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los tautómeros posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de N-óxidos, los cuales se definen como compuestos de acuerdo con la presente invención en los que al menos un átomo de nitrógeno ha sido oxidado. Más particularmente, dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los N-óxidos posibles de este tipo.

La presente invención también se refiere a aquellas formas de los compuestos que se describen en la presente que pueden resultar útiles, lo que abarca los metabolitos, los hidratos, los solvatos, los profármacos y las sales, particularmente las sales y los coprecipitados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar la forma de hidratos o de solvatos, en los que los compuestos de la presente invención pueden contener disolventes polares, particularmente agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red cristalina. La cantidad de los disolventes polares, particularmente del agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta-solvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. La presente invención incluye todos los tales hidratos y solvatos.

Adicionalmente, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tomar formas libres, por ejemplo, pueden tomar la forma de bases libres o de ácidos libres. Como alternativa, pueden tomar la forma de zwitteriones o de sales. Las sales abarcan todas las sales de adición orgánicas o inorgánicas, particularmente las sales orgánicas o inorgánicas que son farmacéuticamente aceptables y que suelen emplearse en el ámbito de la farmacia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, y col. "Pharmaceutical salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la presente invención, que comprende un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo que sea suficientemente básico para formar una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, o con un ácido orgánico, tal como los ácidos fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfónico, alcanforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico.

Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino- 2,3,4-butantríol. Además, los grupos que contienen nitrógeno



básico se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tal como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruros, bromuros y yoduros, sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo, y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

5 Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Como alternativa, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de acuerdo con la invención con la base apropiada utilizando diversos procedimientos conocidos.

10 La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de sales, en cualquier proporción.

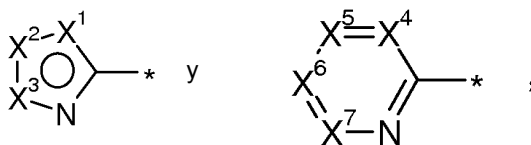
Como se lo usa en el presente documento, la expresión "éster que puede hidrolizarse *in vivo*" debe entenderse como que significa un éster que puede hidrolizarse *in vivo* de un compuesto de acuerdo con la presente invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo del ser humano o el animal para producir el ácido o el alcohol original. Los ésteres farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen por ejemplo, alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de alcóximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, metoximetilo, ésteres de alcanoloximetilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, pivaloloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de cicloalcoxi-carbonilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo, 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo; y ésteres de alcóxicarboniloxietilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, por ejemplo, 1-metoxicarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Un éster hidrolizable *en vivo* de un compuesto de acuerdo con la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ásteres inorgánicos tal como ésteres de fosfato y éteres de aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la ruptura del éster por hidrólisis *en vivo* para dar el grupo hidroxilo madre. Los ejemplos de ésteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *en vivo* para hidroxilo comprende alcanilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcóxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre todos los tales ésteres.

30 Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas o polimórficas de los compuestos de acuerdo con la presente invención, que pueden ser formas polimórficas individuales o mezclas de formas polimórficas, en cualquier proporción.

De acuerdo con una segunda realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

35 A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

40 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

45 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- cicloalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

50 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

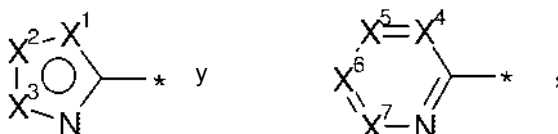
R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- fenilo o piridinilo,  
 donde dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-haloalcoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, fenilo, feniloxi, donde dichos grupos fenilo y feniloxi están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:  
 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>- alcoxi,
- 5 R<sup>3</sup> representa:  
 un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- 10 R<sup>4</sup> representa:  
 un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- R<sup>5</sup> representa:  
 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 o,
- 15 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:  
 un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

- 20 De acuerdo con una tercera realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



- en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y  
 25 en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y  
 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y  
 30 en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,  
 dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- cicloalquilo, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  
 35 dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:  
 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

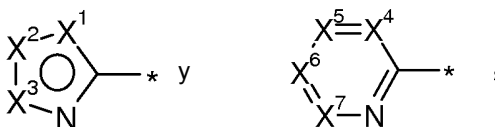
- R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,
- R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:  
 40 fenilo o piridinilo,  
 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:  
 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,
- R<sup>3</sup> representa:  
 45 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- R<sup>4</sup> representa:  
 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- R<sup>5</sup> representa:  
 50 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 o,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:  
un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional  
seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S,

5 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la tercera realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



10 en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

15 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

20 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- cicloalquilo, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:  
un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

25 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridinilo,

dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, feniloxi, dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> representa:  
un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

35 R<sup>4</sup> representa:  
un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

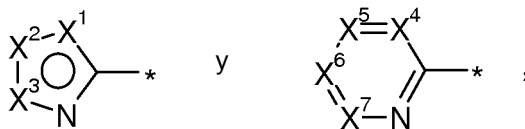
R<sup>5</sup> representa:  
un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
o,

40 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:  
un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional  
seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

45 De acuerdo con una cuarta realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

5 en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

10 en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

15 R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridinilo,

dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno,

20 R<sup>3</sup> representa:

un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno,

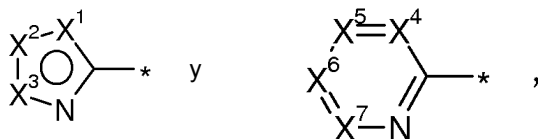
R<sup>5</sup> representa:

25 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una variante de la cuarta realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

30 A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

35 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

5 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridinilo,

10 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> representa:

15 un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>5</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 o,

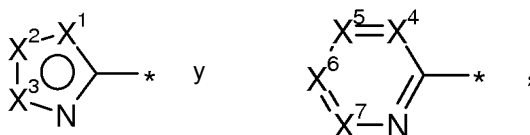
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros donde el heterocicloalquilo de 6 miembros contiene un heteroátomo adicional que es O,

25 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una quinta realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



30 en la que X<sup>1</sup> representa un O o S como átomo del anillo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

35 en la que X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, donde dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros es insaturado,

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

en la que dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro o flúor, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo,

COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

5 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: etilo, metoxi, un átomo de flúor,

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:

metilo o etilo,

R<sup>4</sup> representa:

10 un átomo de hidrógeno,

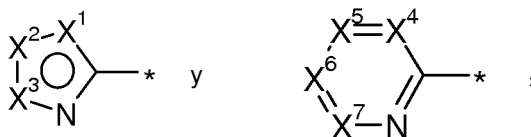
R<sup>5</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

15 De acuerdo con una variante de la quinta realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que X representa un O o S como átomo del anillo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

20 en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N y S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros

25 opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es N, y es insaturado,

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de cloro, flúor o bromo, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, COOR, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

35 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

metilo, etilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclohexiloxi, un átomo de cloro o flúor, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de flúor, o metoxi,

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre: metilo o etilo,

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo,

R<sup>5</sup> representa:

5 un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, o un grupo etilo,

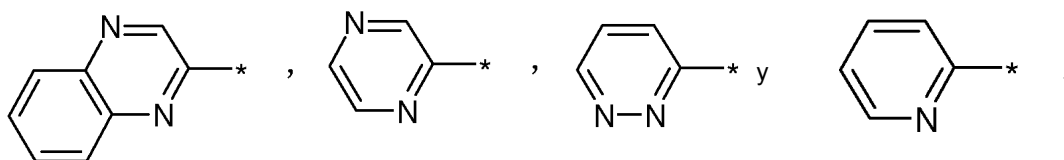
o,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan: un anillo pirrolidina, o un anillo morfolina,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

10 De acuerdo con una sexta realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

15 un grupo trifluorometilo, ciano o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

20 dichos fenilo y piridinilo están sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

metoxi, un átomo de cloro o flúor,

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno,

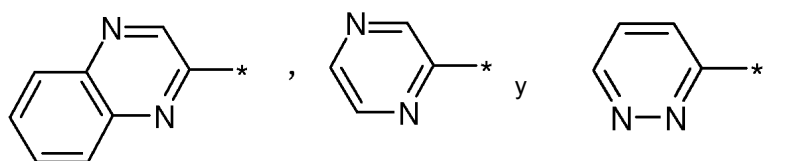
R<sup>5</sup> representa:

25 un grupo metilo,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

De acuerdo con una séptima realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

30 A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:

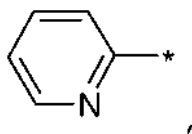


en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo trifluorometilo, o  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ , o,

A representa un grupo:



en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

5 dicho grupo está sustituido con un grupo ciano,

$\text{R}^1$  representa un grupo metilo,  
 $\text{R}^2$  representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

10 donde dicho fenilo está sustituido, dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro o flúor,

y,

dicho piridinilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

metoxi,

15  $\text{R}^4$  representa:

un átomo de hidrógeno,

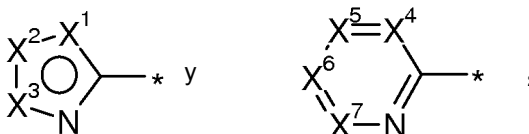
$\text{R}^5$  representa:

un grupo metilo,

20 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a con compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



25 en la que uno de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  representan carbono como átomos del anillo, y

en la que  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^5$ ,  $\text{X}^6$  y  $\text{X}^7$  representan carbono como átomos del anillo o uno de  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^5$ ,  $\text{X}^6$  y  $\text{X}^7$  representa un átomo de N, y los otros de  $\text{X}^4$ ,  $\text{X}^5$ ,  $\text{X}^6$  y  $\text{X}^7$  representan carbono como átomos del anillo, y

30 en la que  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  o  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  o  $\text{X}^4$  y  $\text{X}^5$  o  $\text{X}^5$  y  $\text{X}^6$  o  $\text{X}^6$  y  $\text{X}^7$  opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

35 alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ , haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ - cicloalquilo, cicloalquiloxi  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ , hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros,  $\text{COOR}^3$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,

dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en

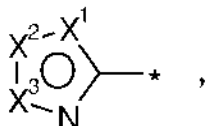


forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

5 A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

10 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

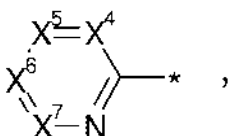
15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

20 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



25 en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

30 dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>- cicloalquilo, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

35 dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridinilo,

5 en la que dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, fenilo, feniloxi,

10 dichos grupos fenilo y feniloxi están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>3</sup> representa:

15 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

20 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>5</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

25 un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>5</sup> representa:

30 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

35 un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo.

40 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

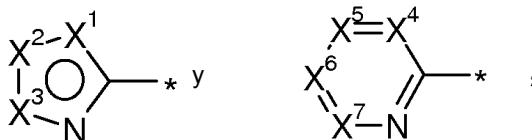
fenilo o piridinilo,

dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno.

5 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

10 en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

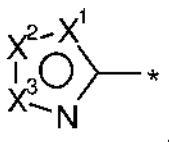
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

15 dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4R5</sup>, NR<sup>4R5</sup>.

20 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

25 en la que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

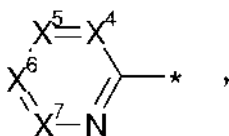
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

30 dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4R5</sup>, NR<sup>4R5</sup>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

35 A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

5 en la que X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y donde el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

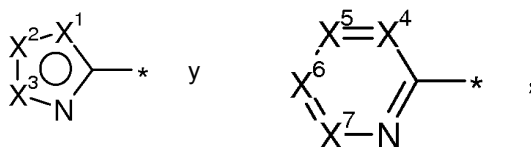
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

10 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



15 en la que X<sup>1</sup> representa un O o S como átomo del anillo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

20 en la que X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros es insaturado,

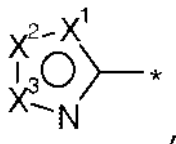
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de cloro o flúor, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



30 en la que X<sup>1</sup> representa un O o S como átomo del anillo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X y X opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros es insaturado,

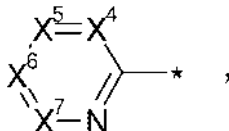
35 en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro o flúor, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



5 en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, donde dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros es insaturado,

10 en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro o flúor, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

15 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

20 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

etilo, metoxi, un átomo de flúor.

25 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:

metilo o etilo.

30 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

35 R<sup>5</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

40 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:  
fenilo o piridinilo.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

5 R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo piridin-3-ilo.

10 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:  
fenilo o piridinilo,

dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

15 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

20 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:  
fenilo,

dicho fenilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

25 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

30 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:  
piridinilo,

dicho piridinilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

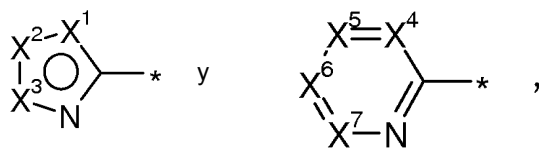
35 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un átomo de halógeno, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

40 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que X<sup>1</sup> representa un O o S como átomo del anillo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

- 5 en la que X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, donde dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N y S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es N, y es insaturado,

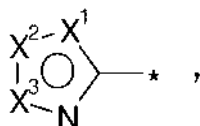
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

- 10 dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro, flúor o bromo, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, COOR, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

- 15 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que X<sup>1</sup> representa un O o S como átomo del anillo y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

- 20 en la que X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N y S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es N, y es insaturado,

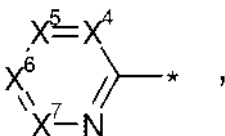
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

- 25 dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro, flúor o bromo, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, COOR, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

- 30 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en la que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

- 35 en la que X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona entre el grupo que consiste en N y S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es N, y es insaturado,

en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

- 5 un átomo de cloro, flúor o bromo, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, COOR, CORN<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

- 10 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

metilo, etilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclohexiloxi, un átomo de cloro o flúor, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

- 15 un átomo de flúor o metoxi.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo,

- 20 dicho fenilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

metilo, etilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclohexiloxi, un átomo de cloro o flúor, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

- 25 un átomo de flúor o metoxi.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

piridin-3-ilo,

- 30 dicho fenilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

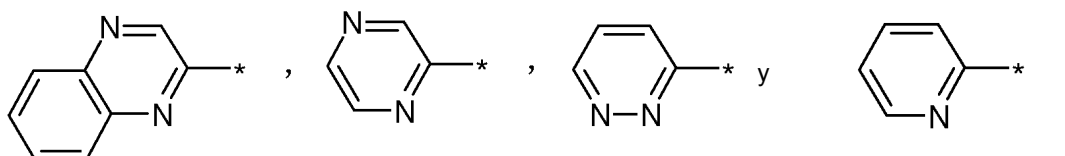
metilo, etilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclohexiloxi, un átomo de cloro o flúor, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

- 35 un átomo de flúor, o metoxi.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:





en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,  
dicho grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo trifluorometilo, ciano, o  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ .

5 De acuerdo con la sexta realización del primer aspecto, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I), anterior, en la que:

$\text{R}^2$  representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

dichos fenilo y piridinilo están sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

10 metoxi, un átomo de cloro o flúor.

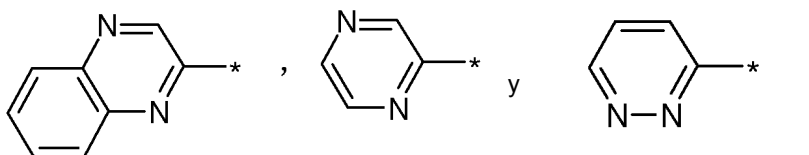
En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

$\text{R}^5$  representa:

un grupo metilo.

15 En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:

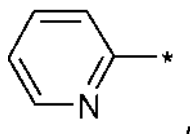


en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,  
dicho grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

20 un grupo trifluorometilo o  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,

o,

A representa un grupo:

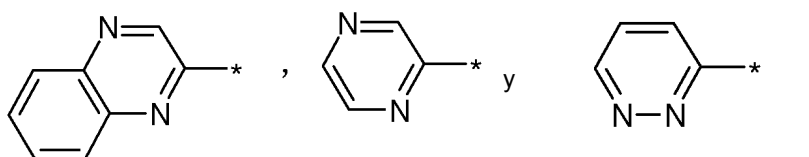


en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

25 dicho grupo está sustituido con un grupo ciano.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



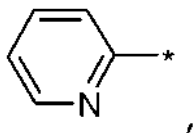
en la que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

30 dicho grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre: un grupo trifluorometilo, o

CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

A representa un grupo:



5

en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula, dicho grupo está sustituido con un grupo ciano.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

10 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,

dicho fenilo está sustituido, dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro o flúor,

15

y,

dicho piridinilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre: metoxi.

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

20 R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo,

dicho fenilo está sustituido, dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro o flúor.

25

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

piridin-3-ilo,

dicho piridinilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre: metoxi.

30

En una realización adicional del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente, en forma de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

Debe comprenderse que la presente invención se refiere a cualquier subcombinación dentro de cualquier realización o aspecto de la presente invención de compuestos de fórmula general (I), anteriormente.

35

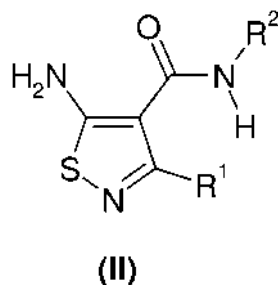
Aún más particularmente, la presente invención cubre compuestos de fórmula general (I) que se describen en la sección de Ejemplos de este documento, a continuación.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención cubre procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención, donde dichos procedimientos comprenden los pasos descritos en la Sección Experimental en el presente documento.

40

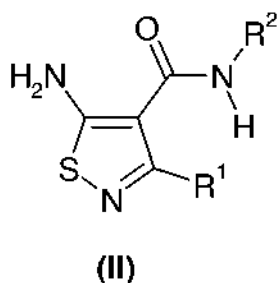
También se describen compuestos intermedios, la presente invención cubre compuestos intermedios que son útiles en la preparación de compuestos de la presente invención de fórmula general (I), particularmente en el procedimiento descrito en el presente documento. En particular, la presente invención cubre compuestos de fórmula

general (II):



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente.

5 De acuerdo con aun otro aspecto, la presente invención cubre el uso de los compuestos intermedios de fórmula general (II):



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definen para el compuesto de fórmula general (I) anteriormente, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) como se define anteriormente.

### SECCIÓN EXPERIMENTAL

10 En la siguiente tabla se proveen las abreviaturas que se emplean en este párrafo, en la sección correspondiente a los ejemplos de intermedios y en la sección de Ejemplos, y que no se detallan en el texto propiamente dicho. Se indican las formas de los picos de RMN como aparecen en los espectros, no se han considerado los posibles efectos de orden superior. Los nombres químicos se generaron con la herramienta de nomenclatura ICS, de ACD Labs. En algunos casos, se usaron los nombres generalmente aceptados de los reactivos disponibles comercialmente en lugar de los nombres que se generaron con la herramienta de nomenclatura ICS.

15

Abreviatura	Significado
a	Ancho
CDI	1,1'-carbonil-diimidazol (n.º de reg. CAS: 530-62-1)
Cl	Ionización química
d	Doblete
dd	Doblete de dobletes
dquint	Doblete de quintetos
DAD	Detector con una serie de diodos
DavePhos	2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N- dimetilamino)bifenilo (n.º de reg. CAS: 213697-53-1)
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina (n.º de reg. CAS: 7087-68-5)
DMF	N,N-dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo

(continuación)

Abreviatura	Significado
Equiv.	Equivalente
IEN	Ionización por electronebulización (ES)
h	Hora (s)
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (n.º de reg. CAS: 148893-101)
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
CL-EM	Cromatografía líquida combinada con espectrometría de masa
m	Multiplete
min	minuto(s)
MPLC	Cromatografía líquida de desempeño medio
EM	Espectrometría de masa
MTBE	Éter metil terbutílico
RMN	Espectroscopia basada en la resonancia magnética nuclear; las desviaciones químicas ( $\delta$ ) se expresan en ppm, con una corrección en función de la señal que se obtuvo con DMSO en 2,50 ppm, a menos que se indique lo contrario
q	Cuarteto
ta	temperatura ambiente
Tr	Tiempo de retención (determinado por medio de una HPLC o una UPLC), expresado en minutos
s	Singulete
s a	Singulete ancho (RMN)
t	Triplete
tt	Triplete de tripletes
T3P	2.4.6- trióxido de 2,4,6-tripropil- 1.3.5.2.4.6- trioxatrisfosfinano (n.º de reg. CAS: 68957-94-8)
THF	Tetrahidrofurano
UPLC	Cromatografía líquida de desempeño ultra alto
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9- dimetilxanteno (n.º de reg. CAS: 22131-51-7)

Las abreviaturas restantes tienen el significado que suelen darles los expertos en la materia.

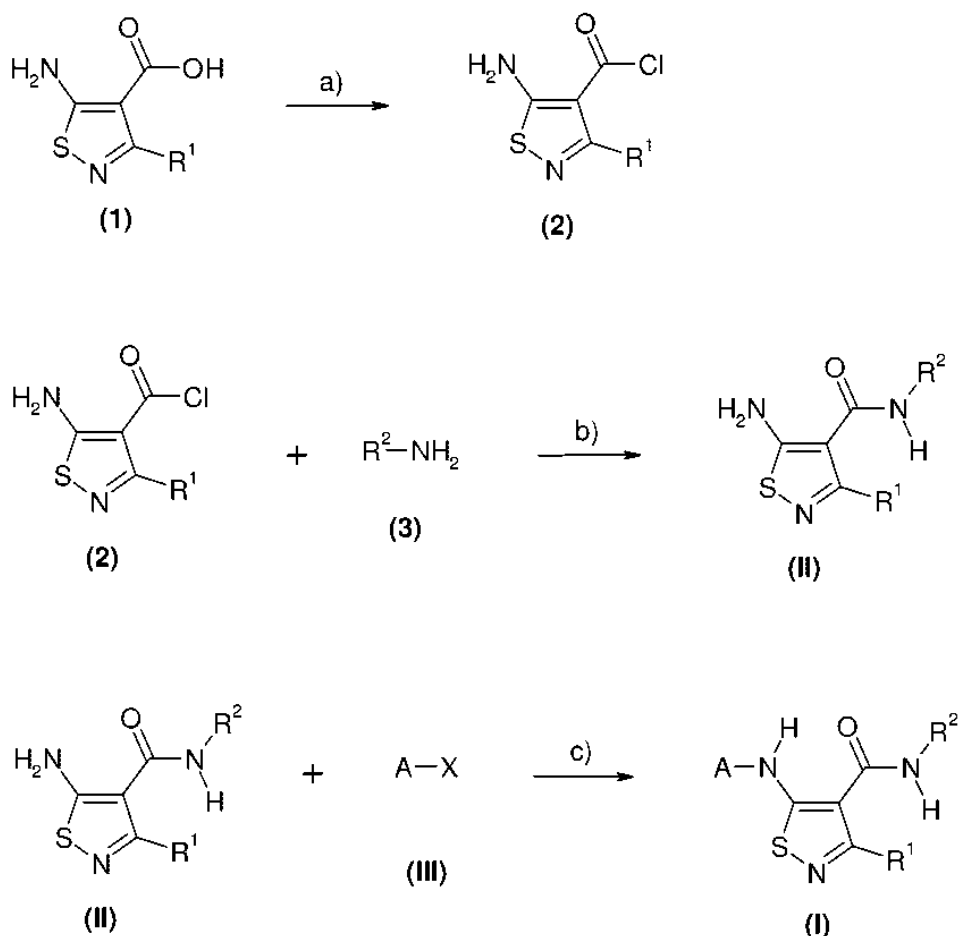
Los diversos aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran en los ejemplos más adelante, que no tienen por objeto limitar la invención de modo alguno.

## 5 Síntesis de los compuestos (consideraciones generales)

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden prepararse como se describe en la siguiente sección. En el Esquema 1 y procedimientos descritos a continuación se ilustran rutas de síntesis para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no han de interpretarse de forma limitativa. Para el

especialista en la técnica resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 de diversas maneras. Por ello es que el orden de las transformaciones ejemplificadas en el Esquema 1 no pretende ser limitativo. Además, es posible convertir cualquiera de los sustituyentes A y R2 sobre la base de las transformaciones que se describen a modo de ejemplo. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, el intercambio, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos subsiguientes se describen ejemplos específicos. Adicionalmente, es posible poner en práctica dos o más pasos sucesivos sin un procesamiento intermedio, por ejemplo, en una reacción en un solo recipiente, lo cual ha de resultar evidente para los expertos en la materia.

Esquema 1:



En el que A, R1 y R2 son como se los definió con anterioridad y X representa un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo sulfonato de perfluoroalquilo, por ejemplo, un grupo sulfonato de trifluorometilo o un grupo sulfonato de nonafluorobutilo, o un ácido borónico.

En el primer caso, se hace reaccionar un ácido carboxílico de fórmula (I) (n.º de reg. CAS: 22131-51-7), que puede prepararse como se describe en la bibliografía (véase J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560) o con procedimientos análogos, con cloruro de tionilo, a una temperatura elevada, por ejemplo, a 80 °C, y después se eliminan los componentes volátiles para obtener un cloruro ácido de fórmula (2).

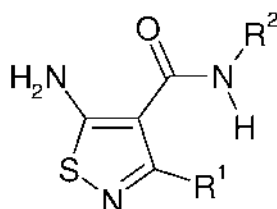
En el segundo paso, se hace reaccionar el compuesto de fórmula (2) con una amina de fórmula (3) (n.º de reg. CAS: 578-54-1, n.º de reg. CAS: 6628-77-9 o n.º de reg. CAS: 3863-11-4), que puede adquirirse en el ámbito comercial o puede prepararse con procedimientos conocidos en la técnica, en presencia de una amina terciaria, por ejemplo, una trietilamina, para obtener un compuesto de la fórmula general (II).

En el tercer paso, se hace reaccionar el compuesto de la fórmula general (II) con un compuesto de la fórmula general (III), que puede adquirirse en el ámbito comercial o puede prepararse con procedimientos conocidos en la

técnica, en el contexto de una reacción de unión catalizada con paladio, por ejemplo, mediante el uso de acetato de paladio (II), en presencia de un ligando apropiado, tal como el xantphos, y también en presencia de carbonato de cesio, en un disolvente como el dioxano, la DMF o una mezcla de éstos, a una temperatura elevada, preferentemente en un horno a microondas, de manera tal de obtener un compuesto de la fórmula general (I). Como alternativa, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden elaborarse a través de otras reacciones de N-arilación catalizadas con cobre o con paladio, o bien con otros procedimientos que se describen en la literatura (puede hallarse una descripción de diversos procedimientos apropiados para obtener enlaces de N-arilo en el contexto de la síntesis de compuestos con actividad biológica en C. Fischer, B. Koenig Beilstein, J. Org. Chem. (2011), 7, 59-74).

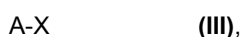
Los compuestos de la fórmula general (II) son útiles como intermedios centrales para la introducción de diversos grupos heteroarílicos A, lo que puede dar como resultado la obtención de los compuestos de la fórmula general (I). En función de la naturaleza de A y R<sub>2</sub>, puede resultar necesario introducir grupos A que comprendan grupos protectores apropiados sobre las unidades funcionales que puedan reaccionar de manera indeseable. También puede ser necesario aplicar grupos protectores sobre las unidades funcionales en R<sub>2</sub> que puedan reaccionar de manera indeseable.

De acuerdo con una realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula general (I) como el que se describió con anterioridad, que comprende hacer reaccionar un compuesto intermedio de la fórmula general (II)



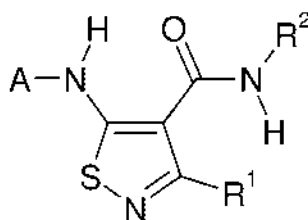
(II)

en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen anteriormente para el compuesto de la fórmula general (I), con un compuesto de la fórmula general (III)



en la que A tiene la misma definición que se brindó con anterioridad para el compuesto de la fórmula general (I) y X representa un átomo halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, de bromo o de yodo, un grupo sulfonato de perfluoroalquilo, por ejemplo, un grupo sulfonato de trifluorometilo o un grupo sulfonato de nonafluorobutilo, o un ácido borónico,

con lo que puede obtenerse un compuesto de la fórmula general (I)



(I)

en la que A, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se definen anteriormente para el compuesto de la fórmula general (I).

### 30 Parte general

#### Procedimientos convencionales de UPCL-EM

Los análisis de UPCL-EM se llevaron a cabo de acuerdo con el procedimiento 1, a menos que se indique lo contrario. Las masas (m/z) se indican en función de un modo de ionización positiva por electronebulización, a menos que se indique que se empleó el modo de ionización negativa (ES-).

35

## Procedimiento 1:

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, de 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua con 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: desde 1 % hasta 99 % de B entre los min 0 y 1,6, 99 % de B entre los min 1,6 y 2,0; caudal: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: a 210-400 nm; ELSD

## Procedimiento 2:

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SQD 3001; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, de 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua con 0,2 % de amoníaco, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: desde 1 % hasta 99 % de B entre los min 0 y 1,6, 99 % de B entre los min 1,6 y 2,0; caudal: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: a 210-400 nm; ELSD

## Procedimiento 3:

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, de 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua con 0,05 % de ácido fórmico (98 %), eluyente B: acetonitrilo con 0,05 % de ácido fórmico (98 %); gradiente: desde 1 % hasta 99 % de B entre los min 0 y 1,6, 99 % de B entre los min 1,6 y 2,0; caudal: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: a 210-400 nm; ELSD

## Procedimiento 4:

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, de 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua con 0,1 % en volumen de ácido fórmico (al 99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: desde 1 % hasta 99 % de B entre los min 0 y 1,6, 99 % de B entre los min 1,6 y 2,0; caudal: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: a 210-400 nm; ELSD

## Procedimiento 5:

Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7, de 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua con 0,1 % en volumen de ácido fórmico (al 99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: desde 1 % hasta 99 % de B entre los min 0 y 1,6, 99 % de B entre los min 1,6 y 2,0; caudal: 0,8 ml/minuto; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: a 210-400 nm; ELSD

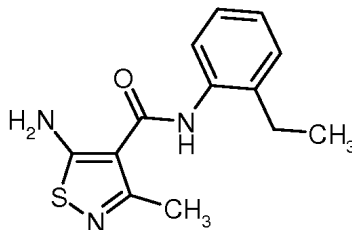
**Procedimientos convencionales para la HPLC preparativa**

## Procedimiento A

Instrumento: el sistema de purificación automatizado SQD, de Waters; columna: Waters XBrigde C18, de 5 µ, 100 x 30 mm; eluyente A: agua con 0,1 % en volumen de ácido fórmico (al 99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: desde 1 % hasta 100 % de B (el gradiente fue adaptado de manera individual, en la medida necesaria para cada muestra).

**Intermedios****Intermedio 1**

5-Amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

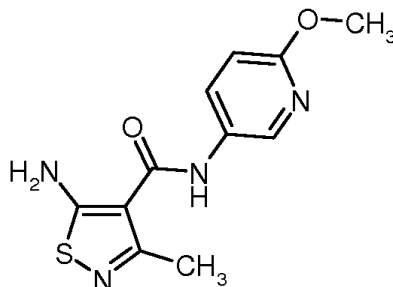


Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (13,2 g, 56,6 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (41,5 ml, 569 mmol, 9,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió una vez más. El cloruro de ácido observado de esta manera se diluyó con THF (100 ml). Después se agregaron 2-etilanilina [n.º de reg. CAS: 578-54-1] (14,0 ml, 113 mmol, 2,0 equiv.) y trietilamina (15,8 ml, 113 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después de la adición de agua la mezcla de reacción en bruto se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el compuesto del título se observó con >90 % de pureza (UPCL-EM: área-%) (14,2 g, ~90 % del rendimiento teórico) que se usó sin purificación adicional.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 260 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,27 (t, 3H), 2,67 (q, 2H), 2,70 (s, 3H), 6,70 (s a, 2H), 7,14-7,30 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,36 (s a, 1H), 7, 77-7, 83 (m, 1H).

### Intermedio 2

#### 5 5-Amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

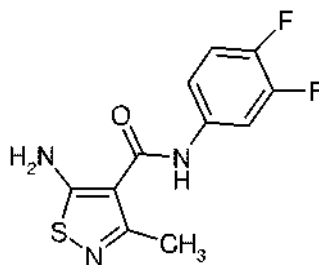


Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (7,50 g, 47,4 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (38,0 ml, 522 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [11,0 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~40 mmol] se diluyó con THF (240 ml). Después, se agregaron 6-metoxipiridin-3-amina [n.º de reg. CAS: 6628-77-9] (6,62 g, 50,7 mmol, 1,2 equiv.) y trietilamina (17,7 ml, 127 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después de la adición de agua la mezcla de reacción en bruto se extrajo con diclorometano (2x). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano/acetato de etilo 6/4 → acetato de etilo) para dar 6,80 g (~61 % del rendimiento teórico, basado en el intermedio cloruro de ácido) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,73 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 2 63 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 6,77 (d, 1H), 7,22 (s a, 2H), 7,89 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 9, 43 (s, 1H).

### Intermedio 3

#### 5-Amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

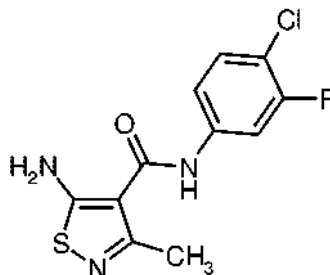


Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (15,0 g, 94,8 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (62,3 ml, 522 mmol, 9,0 equiv.) se agitó a 100 °C durante 2 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera (21,9 g) se diluyó con THF (140 ml). Después, se agregaron 3,4-difluoroanilina [n.º de reg. CAS: 3863-11-4] (9,33 ml, 94,1 mmol, 1,5 equiv.) y trietilamina (21,9 ml, 157 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después de la adición de 1 l de agua la mezcla de reacción en bruto se extrajo con acetato de etilo (3x). La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio parcialmente concentrada y se secó con sulfato de magnesio. Después de la retirada de los componentes volátiles el producto en bruto se diluyó con 200 ml de metil *tert*-butil éter y se calentó a 50 °C durante 20 min. Los sólidos restantes se retiraron mediante filtración. Después, el disolvente se retiró al vacío para dar 10,0 g (55 % del rendimiento teórico, basado en el intermedio cloruro de ácido) del compuesto del título con aproximadamente 90 % de pureza (RMN H).

UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,96 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 268 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,34 (s, 3H), 7,22 (s a, 2H), 7, -29-7,41 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 9,67 (s, 1H).

40

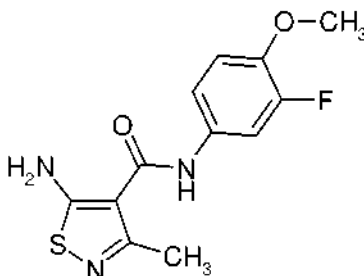


**Intermedio 4**5-Amino-*N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (5,00 g, 9,93 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (20,7 ml, 284 mmol, 9,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió una vez más. El cloruro de ácido (1,75 g, 9,93 mmol, 1,0 equiv.) observado de esta manera se disolvió en THF (15 ml). Después, se agregaron 4-cloro-3-fluoroanilina [n.º de reg. CAS: 367-22-6] (2,89 ml, 19,9 mmol, 2,0 equiv.) y trietilamina (2,01 ml, 19,9 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después de la adición de agua la mezcla de reacción en bruto se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio. Después de la retirada de los componentes volátiles el producto se cristalizó a partir de diclorometano y metanol. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó en alto vacío para dar el compuesto del título (600 mg, ~21 % del rendimiento teórico basado en el intermedio cloruro de ácido).

UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,06 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 284 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 7,28 (s a, 2H), 7,41 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,81 (dd, 1H), 9,82(s, 1H).

**Intermedio 5**20 5-Amino-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

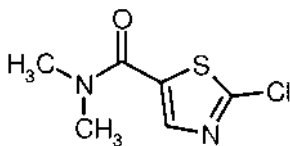
Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (1,00 g, 6,32 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (4,15 ml, 56,8 mmol, 9,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió una vez más. El cloruro de ácido (650 mg, 3,68 mmol, 1,0 equiv.) observado de esta manera se disolvió en THF (18 ml). Después, se agregaron 3-fluoro-4-metoxianilina [n.º de reg. CAS: 366-99-4] (1,06 g, 7,36 mmol, 2,0 equiv.) y trietilamina (0,75 ml, 7,36 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después de la adición de agua la mezcla de reacción en bruto se acidificó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera. Después de la separación de fases por medio de un filtro Whatman los componentes volátiles se retiraron. El material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho NH<sub>2</sub>-SNAP de 50 g; hexano → hexano/acetato de etilo 1/1) para dar 650 mg (~37 % del rendimiento teórico, basado en el intermedio cloruro de ácido) del compuesto del título con aproximadamente 30 % de pureza. El material observado de esta manera se usó sin purificación adicional.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,90 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 280 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 3,79 (s,3H), 7,11 (t, 1H), 7,21 (s a, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H), 9,50 (s, 1H).

**Intermedio 6**

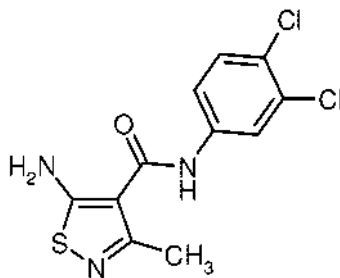
2-Cloro-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida



- 5 Una mezcla de ácido 2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxílico [n.º de reg. CAS: 5198-87-8] (1,00 g, 6,11 mmol, 1,0 equiv.), dimetilamina [n.º de reg. CAS: 124-40-3] (3,67 ml, solución en THF 2M, 7,34 mmol, 1,2 equiv.), HATU (2,79 g, 7,34 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (3,19 ml, 18,3 mmol, 3,0 equiv.) se disolvió en 28 ml de DMF y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se separó usando un filtro Whatman. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto obtenido se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho NH2-SNAP de 50 g: hexano → hexano/acetato de etilo
- 10 1/1) para dar 800 mg (56 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,99 (s, 3H), 3,20 (s,3H), 8,06 (s, 1H).

**Intermedio 7**

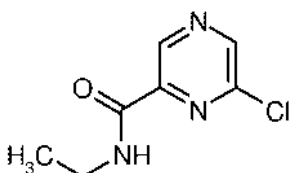
5-Amino-N-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 15 Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (11,0 g, 69,5 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (45,7 ml, 626 mmol, 9,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces. El cloruro de ácido (11,0 g, 62,3 mmol, 1,0 equiv.) observado de esta manera se
- 20 disolvió en THF (400 ml). Después, se agregaron 3,4-dicloroanilina [n.º de reg. CAS: 95-76-1] (20,2 g, 125 mmol, 2,0 equiv.) y trietilamina (17,4 ml, 125 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Después de la adición de agua la mezcla de reacción en bruto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases se separaron usando un filtro Whatman. Durante este procedimiento un precipitado blanco quedó en el filtro. Este sólido se secó en alto vacío para dar el compuesto del título (6,69 g, 26 % de rendimiento)
- 25 con 93 % de pureza (basado en UPCL-EM área-%).  
UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,16 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 300 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,36 (s, 3H), 7,29 (s a, 2H), 7,55-7,59 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 9,78 (s, 1H).

**Intermedio 8**

6-Cloro-N-etilpirazin-2-carboxamida

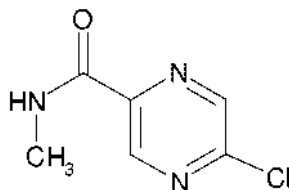


- 30 Una mezcla de cloruro de 6-cloropirazin-2-carbonilo [n.º de reg. CAS: 148673-71-6, para la síntesis, por favor véase: M. J. C. Scanio y col., J. Med. Chem. (2011), 54, 7678-7692.] (400 mg, 2,26 mmol, 1,0 equiv.), trietilamina (0,79 ml, 5,65 mmol, 2,5 equiv.), y etilamina [n.º de reg. CAS: 75-04-7] (2,26 ml, solución en THF 2 M, 4,52 mmol, 2,0 equiv.) en 15 ml de THF se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La
- 35 fase orgánica se lavó con salmuera y se separó usando un filtro Whatman. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto obtenido se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/acetato de etilo 8/2 → hexano/acetato de etilo 1/1) para dar 90 mg (19 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,76 min; EM (EI<sub>pos</sub>): m/z = 186 [M]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,12 (t, 3H), 3,31 (m, 2H), 8,90 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 9,11 (s, 1H).

### Intermedio 9

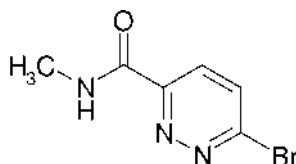
5-Cloro-N-metilpirazin-2-carboxamida



- 5 Se trató ácido 5-hidroxipirazin-2-carboxílico [n.º de reg. CAS: 34604-60-9] (500 mg, 3,57 mmol, 1,0 equiv.) con cloruro de tionilo (3,90 ml, 53,5 mmol, 15 equiv.) y 0,04 ml de DMF. Después, la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 h. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto restante se diluyó con tolueno y la solución resultante se concentró usando un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. Después, el material restante se trató con 4 ml de DMF y con 2-metoxi-N-metiletanamina [n.º de reg. CAS: 38256-93-8] (795 mg, 8,92 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta
- 10 durante la noche. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano → hexano/acetato de etilo 2/1 - acetato de etilo) para dar 300 mg (49 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 15 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,64 min; EM (El<sub>pos</sub>): m/z = 17; [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,82 (d, 3H), 8,85 (d, 1H), 8,89 (m, 1H), 8,98 (d, 1H).

### Intermedio 10

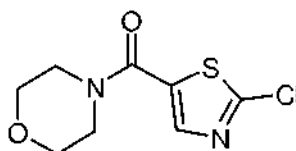
6-Bromo-N-metilpiridazin-3-carboxamida



- 20 Se disolvió ácido 6-bromopiridazin-3-carboxílico [n.º de reg. CAS: 65202-51-9] (250 mg, 1,23 mmol, 1,0 equiv.) en 9,3 ml de THF y se agregó CDI (200 mg, 1,23 mmol, 1,0 equiv.). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 1 h. Después, se agregó metilamina [n.º de reg. CAS: 74-89-5] (2 M en THF, 0,63 ml, 1,27 mmol, 1,03 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano → hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 94 mg (34 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 25 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,60 min; EM (El<sub>pos</sub>): m/z = 216 [M]<sup>+</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,84 (d, 3H), 8,09 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 9,20 (m, 1H).

### Intermedio 11

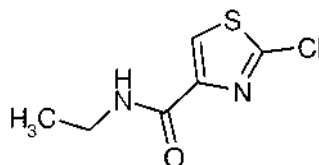
(2-Cloro-1,3-tiazol-5-il)(morfolin-4-il)metanona



- 30 Una mezcla de ácido 2-cloro-1,3-tiazol-5-carboxílico [n.º de reg. CAS: 101012-12-8] (500 mg, 3,06 mmol, 1,0 equiv.), morfolina [n.º de reg. CAS: 110-91-8] (270 µl, 3,06 mmol, 1,0 equiv.), HATU (1,40 g, 3,67 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (1,60 ml, 9,17 mmol, 3,0 equiv.) se disolvió en 14 ml de DMF y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se filtró a través de un filtro Whatman. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto obtenido se purificó por MPLC
- 35 preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/acetato de etilo 8/2 → hexano/acetato de etilo 4/6) para dar 600 mg (84 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,73 min; EM (El<sub>pos</sub>): m/z = 233 [M+H]<sup>+</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,62 (s, 8H), 8,01 (s, 1H).

**Intermedio 12**

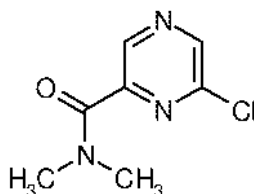
2-Cloro-N-etil-1,3-tiazol-4-carboxamida



5 Una mezcla de ácido 2-cloro-1,3-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 5198-87-8] (500 mg, 3,06 mmol, 1,0 equiv.), etilamina [n.º de reg. CAS: 75-04-7] (solución en THF 2 M, 1,83 ml, 3,67 mmol, 1,2 equiv.), HATU (1,40 g, 3,67 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (1,60 ml, 9,17 mmol, 3,0 equiv.) se disolvió en 14 ml de DMF y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se filtró a través de un filtro Whatman. Los componentes volátiles de la fase orgánica resultante se retiraron al vacío y el material en bruto obtenido se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano →  
 10 hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 380 mg (59 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 90 % de pureza (UPCL-EM área-%), que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.  
 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,83 min; EM (El<sub>pos</sub>): m/z = 191 [M+1]<sup>+</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,08 (t, 3H), 3,24 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,48 (m, 1H).

**Intermedio 13**

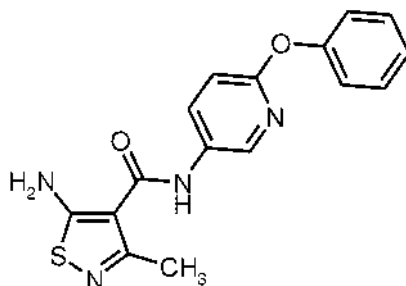
15 6-Cloro-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida



20 Una mezcla de ácido 6-cloropirazin-2-carboxílico [n.º de reg. CAS: 23688-89-3] (510 mg, 3,22 mmol, 1,0 equiv.), dimetilamina [n.º de reg. CAS: 124-40-3] (1,61 ml, solución en THF 2 M, 3,22 mmol, 1,0 equiv.), HATU (1,47 g, 3,86 mmol, 1,2 equiv.) y DIPEA (1,78 ml, 9,65 mmol, 3,0 equiv.) se disolvió en 15 ml de DMF y se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se separó usando un filtro Whatman. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto obtenido se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/acetato de etilo 8/2 → hexano/acetato de etilo 4/6) para dar 330 mg (50 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,67 min; EM (El<sub>pos</sub>): m/z = 186 [M]<sup>+</sup>.

**Intermedio 14**

25 5-Amino-3-metil-N-(6-fenoxipiridin-3-il)-1,2-tiazol-4-carboxamida



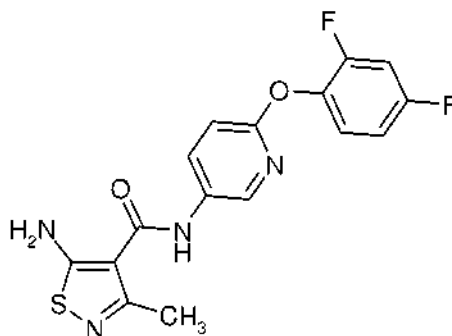
30 Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (3 g, 19 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (15 ml, 209 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [4 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~18 mmol] se diluyó con THF (54 ml) y 9 ml de esta solución de cloruro de ácido se hicieron reaccionar con 6-fenoxipiridin-3-amina [n.º de reg. CAS: 25194-67-6] (692 mg, 3,7 mmol, 1,2 equiv.) y se agregó trietilamina  
 35 (1,3 ml, 9,3 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta 2 horas. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage

Isolera, cartucho SNAP de 100 g: diclorometano/metanol 95/5) y se purificó nuevamente por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano/acetato de etilo 70/30 50/50) para dar 155 mg (15 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,02 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 325 [M H]<sup>-</sup>.

## 5 Intermedio 15

5-Amino-N-[6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

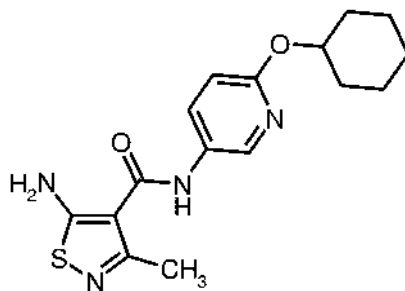


Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (3 g, 19 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (15 ml, 209 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [4 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~18 mmol] se diluyó con THF (54 ml) y 9 ml de esta solución de cloruro de ácido se hicieron reaccionar con 6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-amina [n.º de reg. CAS: 219865-86-8] (806 mg, 3,6 mmol, 1,2 equiv.) y se agregó trietilamina (1,3 ml, 9,1 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta 2 horas, se agregaron 3 ml de la solución de cloruro de ácido y la mezcla de reacción se agitó durante otros 45 min a ta. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano/acetato de etilo 70/30 50/50) para dar 170 mg (16 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,09 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 361 [M-H]<sup>-</sup>.

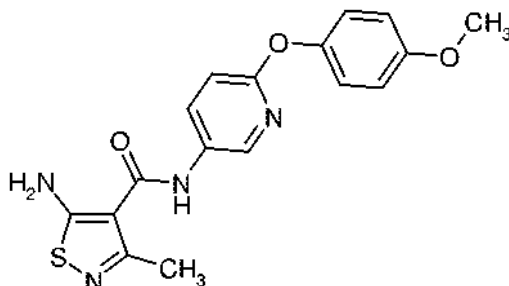
## Intermedio 16

5-Amino-N-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

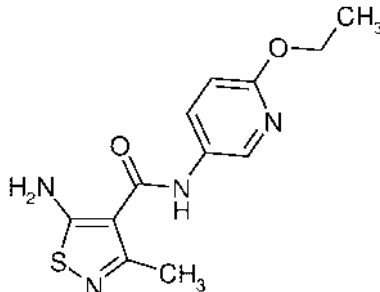


Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (5 g, 31,6 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (25 ml, 348 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [6,6 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~31 mmol] se diluyó con THF (48 ml) y 6 ml de esta solución de cloruro de ácido se hicieron reaccionar con 6-(ciclohexiloxi)piridin-3-amina (para la síntesis, por favor véase: H. L. Friedmann y col., JACS. (1947), 69, 1204-1206.] (740 mg, 3,9 mmol, 1,0 equiv.) y se agregó trietilamina (1,6 ml, 11,6 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta 2,5 horas. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano/acetato de etilo 70/30 50/50) para dar 560 mg (44 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

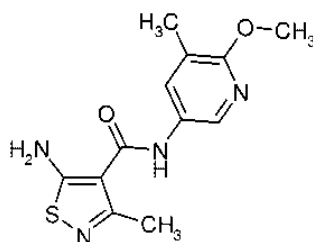
UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,18 min; EM (EI<sub>pos</sub>): m/z = 333 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 17**5-Amino-*N*-[6-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

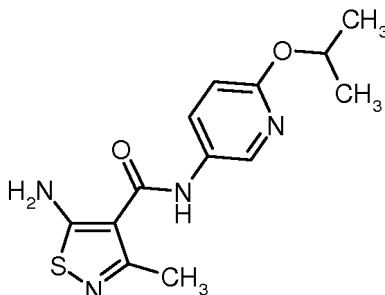
- 5 Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (3,5 g, 22,1 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (17,8 ml, 243 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [3,6 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~31 mmol] se diluyó con THF (35 ml) y 5 ml de esta solución de cloruro de ácido se hicieron reaccionar con 6-(4-metoxifenoxi)piridin-3-amina [n.º de reg. CAS: 219865-99-3] (609 mg, 2,8 mmol, 1,2 equiv.) y se agregó trietilamina (1 ml, 7 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta 2,5 horas. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: hexano/acetato de etilo 70/30 → 50/50 → 100/0) para dar 340 mg (41 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 15 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,01 min; EM (EI<sub>pos</sub>): m/z = 357 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 18**5-Amino-*N*-(6-etohipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

- 20 Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (2 g, 12,6 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (10,1 ml, 139,1 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 4,5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [2,6 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~12 mmol] se diluyó con THF (40 ml) y 8 ml de esta solución de cloruro de ácido se hicieron reaccionar con 6-etohipiridin-3-amina [n.º de reg. CAS: 52025-34-0] (405 mg, 2,9 mmol, 1,2 equiv.) y se agregó trietilamina (1 ml, 7,3 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta 2,5 horas. Después de le eliminación de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g hexano/acetato de etilo 1/1) y después se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 120 mg (18 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 30 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,85 min; EM (EI<sub>pos</sub>): m/z = 279 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 19**5-Amino-*N*-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

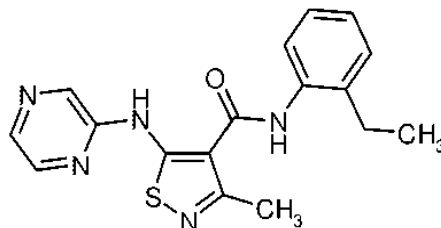
- 5 Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (2 g, 12,6 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (10,1 ml, 139,1 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 4,5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [2,6 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~12 mmol] se diluyó con THF (40 ml) y 8 ml de esta solución de cloruro de ácido se hicieron reaccionar con 6-metoxi-5-metilpiridin-3-amina [n.º de reg. CAS: 867012-70-2] (405 mg, 2,9 mmol, 1,2 equiv.) y se agregó trietilamina (1 ml, 7,3 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta 2,5 horas. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: diclorometano/metanol 95/5) para dar 270 mg (40 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 10
- 15 UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 0,89 min; EM (EI<sub>pos</sub>): m/z = 279 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio 20**5-Amino-*N*-(6-isopropoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

- 20 Una mezcla de ácido 5-amino-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxílico [n.º de reg. CAS: 22131-51-7, para la síntesis, por favor véase: J. Goerdeler, H. Horn, Chem. Ber. (1963), 96, 1551-1560.] (2 g, 12,6 mmol, 1,0 equiv.) y cloruro de tionilo (10,1 ml, 139,1 mmol, 11,0 equiv.) se agitó a 80 °C durante 4,5 h. Después de enfriar, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El cloruro de ácido en bruto se diluyó con tolueno y se concentró en un evaporador rotativo. Este procedimiento se repitió dos veces más. El cloruro de ácido observado de esta manera [2,6 g, ~80 % de pureza (CL-EM área-%), ~12 mmol] se diluyó con THF (40 ml) y 8 ml de esta solución de cloruro de ácido se hicieron reaccionar con 6-isopropoxipiridin-3-amina [n.º de reg. CAS: 52025-36-2] (446 mg, 2,9 mmol, 1,2 equiv.) y se agregó trietilamina (1 ml, 7,3 mmol, 3,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta 2,5 horas. Después de la retirada de los componentes volátiles usando un evaporador rotativo el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 100 g: diclorometano/metanol 95/5) para dar 220 mg (31 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 25
- 30 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,95 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 291 [M-H]<sup>-</sup>.

**Ejemplos****Ejemplo 1**

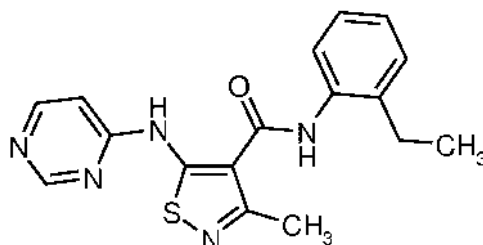
*N*-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(pirazin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 5 Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloropirazina [n.º de reg. CAS: 14508-49-7] (47 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 3,5 ml de dioxano se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano/acetato de etilo 9/1 → hexano/acetato de etilo 4/6). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 51 mg (26 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 15 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,22 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 338 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,85 (s, 3H), 7, 24-7, 28 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 12,03 (s a, 1H).

**Ejemplo 2**

20 *N*-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida

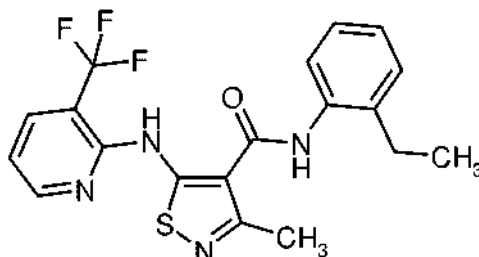


- Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-cloropirimidina [n.º de reg. CAS: 17180-93-7] (47 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 20 mg (10 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 25 UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,12 min; EM (E<sub>pos</sub>): m/z = 340 [M+H]<sup>+</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,16 (t, 3H), 2,56 (s, 3H), 2, 60-2, 75 (m, 2H), 7, 07-7,39 (m, 4H), 7,57 (s a, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,54 (s a, 1H), 10,96 (s a, 1H).
- 30



**Ejemplo 3**

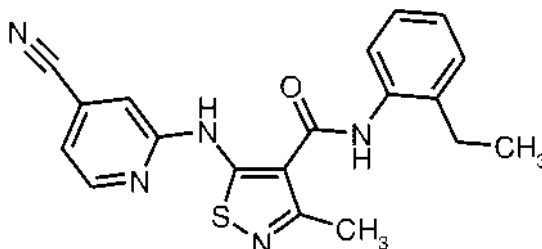
N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



- Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-bromo-3-(trifluorometil)piridina [n.º de reg. CAS: 175205-82-0] (93 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5) para dar 45 mg (19 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,48 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 405 [M-H]<sup>-</sup>.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,84 (s, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,17-7,37 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,61 (s a, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,61 (d, 1H), 12,55 (s a, 1H).

**Ejemplo 4**

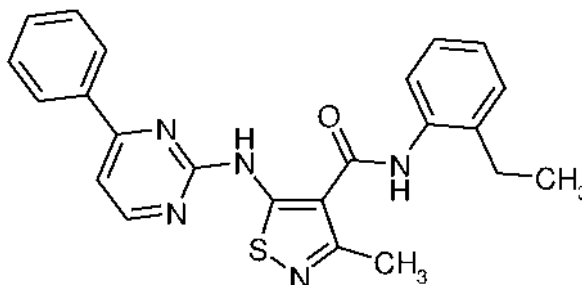
5-[[4-Cianopiridin-2-il]amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-yodoisonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 114821-24-8] (94 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Después, las fracciones con producto resultantes se combinaron, se concentraron al vacío y se cristalizaron desde éter dietílico para dar 83 mg (40 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,35 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 362 [M-H]<sup>-</sup>.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,84 (s, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,29 (m, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,07 (s a, 1H).

**Ejemplo 5**

N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(4-fenilpirimidin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

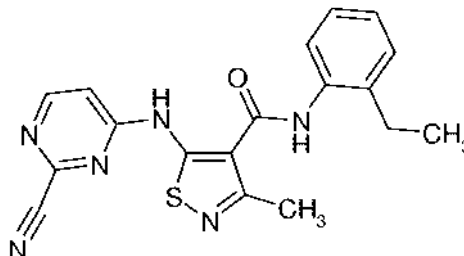


5 Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-4-fenilpirimidina [n.º de reg. CAS: 13036-50-5] (78 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5) para dar 30 mg (13 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

10 UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,50 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 414 [M-H]<sup>-</sup>.  
 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,33 (t, 3H), 2,74 (q, 2H), 2,87 (s, 3H), 7, 23-7, 30 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,31-7,39 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 4H), 7,93 (d, 1H), 8,22 (s a, 2H), 8,67 (d, 1H), 11,82 (s a, 1H).

**Ejemplo 6**

5-[(2-Cianopirimidin-4-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

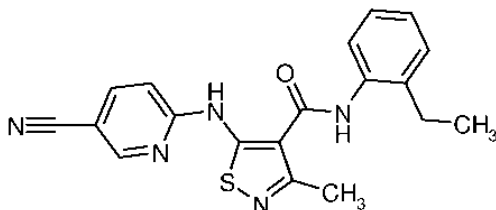


20 Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-cloropirimidin-2-carbonitrilo [n.º de reg. CAS: 898044-48-9] (57 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5) para dar 10 mg (5 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

25 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,29 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 363 [M-H]<sup>-</sup>.  
 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,15 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,65 (m, 2H), 7,13-7,24 (m, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,477,21 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 9,66 (s a, 1H), 11,36 (s a, 1H).

**Ejemplo 7**

5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



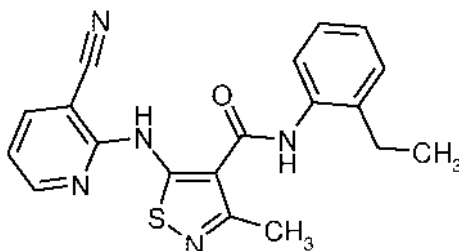
Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 6-yodonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 289470-22-0] (94 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por MPLC (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano/acetato de etilo 9/1 → hexano/acetato de etilo 4/6) para dar 66 mg (32 % de rendimiento) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,37 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 362 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,84 (s, 3H), 7,11 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,22-7,29 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,30 7,35 (m, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,08 (s a, 1H).

**Ejemplo 8**

5-[(3-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



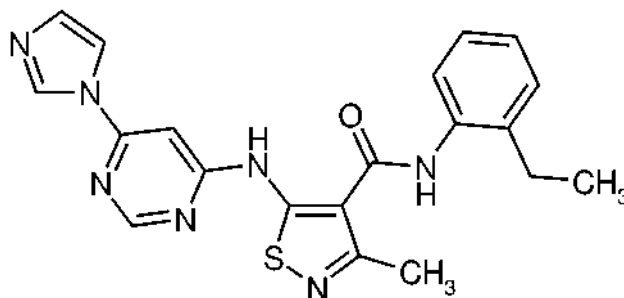
Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloronicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 6602-54-6] (57 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 3,5 ml de dioxano se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 51 mg (26 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,33 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 362 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,86 (s, 3H), 7,02 (dd, 1H), 7,15-7,35 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,65 (s a, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 12,76 (s a, 1H).

**Ejemplo 9**

N-(2-Etilfenil)-5-[[6-(1H-imidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

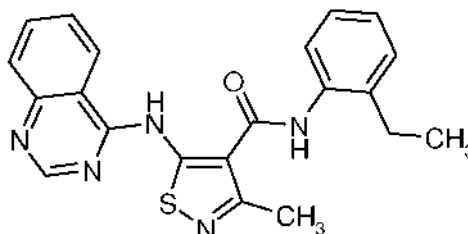


5 Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-cloro-6-(1H-imidazol-1-il)pirimidina [n.º de reg. CAS: 114834-02-5] (74 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío.

10 El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 10 mg (4 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,10 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 404 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,16 (t, 3H), 2,59-2,69 (m, 5H), 7,18-7,25 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,94 (s a, 1H), 8,75 (s a, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 11,23 (s a, 1H).

**Ejemplo 10**

N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(quinazolin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



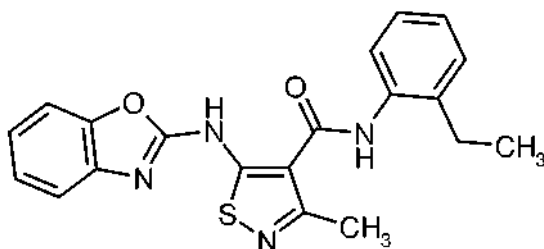
20 Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-cloroquinazolina [n.º de reg. CAS: 5190-68-1] (67 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5) para dar 30 mg (13 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

25 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,24 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 388 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,06 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,65 (q, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 11,69 (s a, 1H), 13,50 (s a, 1H).

30

**Ejemplo 11**

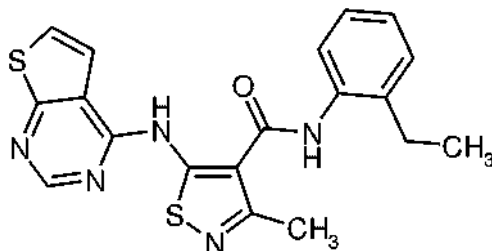
5-(1,3-Benzoxazol-2-ilamino)-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-1,3-benzoxazol [n.º de reg. CAS: 615-18-9] (63 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 30 mg (14 % del rendimiento teórico) del compuesto del título. UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,50 min; EM (El<sub>neg</sub>): m/z = 377 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,26 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,85 (q, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,18 (t, 2H), 7,22-7,31 (m, 2H), 7,45-7,58 (m, 2H), 8,17 (s a, 1H), 11,66 (s a, 1H).

**Ejemplo 12**

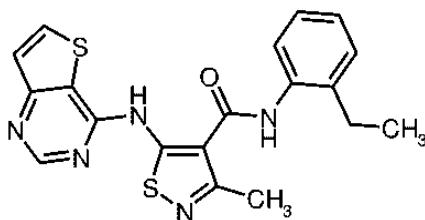
N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina [n.º de reg. CAS: 14080-59-2] (70 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 10 mg (3 % del rendimiento teórico) del compuesto del título. UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,42 min; EM (El<sub>neg</sub>): m/z = 394 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,73 (q, 2H), 2,87 (s, 3H), 7,24-7,30 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,68 (s a, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,87 (s, 1H), 12,61 (s a, 1H).

**Ejemplo 13**

N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina [n.º de reg. CAS: 16269-66-2] (70 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de

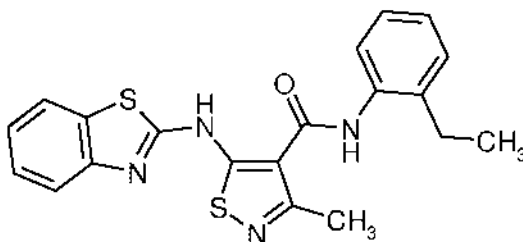
cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 20 mg (7 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,27 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 394 [M-H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,13 (t, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,23 (s a, 1H), 8,92 (s, 1H), 11,74 (s a, 1H).

#### 10 Ejemplo 14

5-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



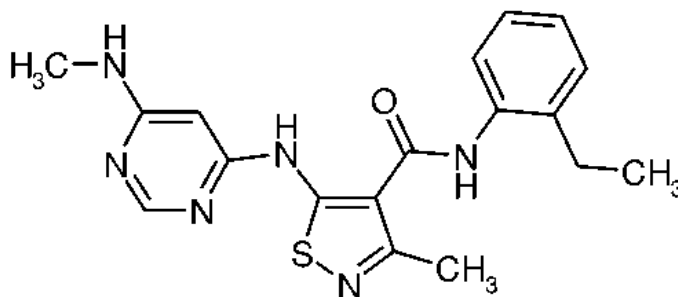
Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-1,3-benzotiazol [n.º de reg. CAS: 615-20-3] (70 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 20 mg (9 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,60 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 393 [M H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,85 (s, 3H), 7, 20-7, 66 (m, 6H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,71 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 12,20 (s a, 1H).

#### Ejemplo 15

25 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[[6-(metilamino)pirimidin-4-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 6-cloro-N-metilpirimidin-4-amina [n.º de reg. CAS: 65766-32-7] (59 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 10 mg (5 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

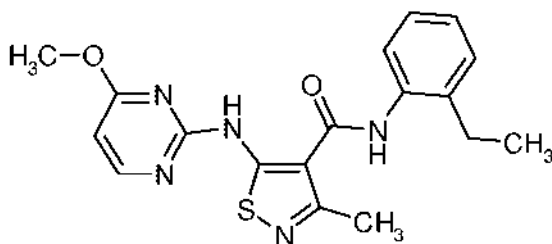
UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,15 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 367 [M H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 2,70 (q, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,90 (d, 3H), 5,21 (s a, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,20-7,66 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,59 (s a, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,69 (s a, 1H).

40

**Ejemplo 16**

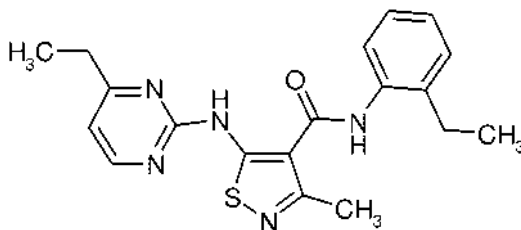
N-(2-Etilfenil)-5-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 5 Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-4-metoxipirimidina [n.º de reg. CAS: 22536-63-6] (59 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 3,5 ml de dioxano se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 22 mg (10 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 10 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,36 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 368 [M-H]<sup>-</sup>.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,14 (t, 3H), 2,56-2,72 (m, 5H), 3,29 (s, 3H), 6,53 (d, 1H), 7,09-7,34 (m, 3H), 7,48 (m, 1H), 8,39 (d, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,82 (s, 1H).

**Ejemplo 17**

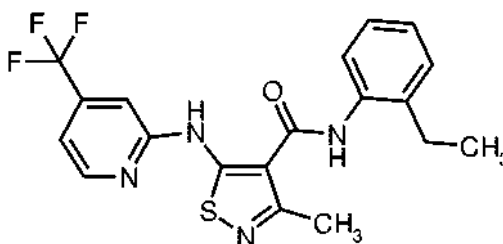
N-(2-Etilfenil)-5-[(4-etilpirimidin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 20 Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-4-etilpirimidina [n.º de reg. CAS: 188707-99-5] (58 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 50 mg (24 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 25 UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,37 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 366 [M-H]<sup>-</sup>.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,23-1,46 (m, 6H), 2,70 (q, 2H), 2,75-2,90 (m, 5H), 6,78 (d, 1H), 7,21-7,35 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,56 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 11,67 (s a, 1H).

**Ejemplo 18**

N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

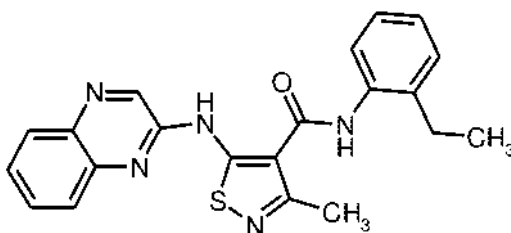


Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina [n.º de reg. CAS: 175205-81-9] (93 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 10 mg (4 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,47 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 405 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 2,71 (q, 2H), 2,84 (s, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21-7,37 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,61 (s a, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 12,05 (s a, 1H).

### Ejemplo 19

*N*-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida

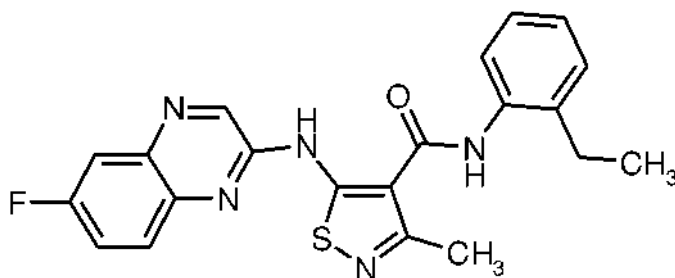


Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9] (67 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 0,05 g (22 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,42 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 388 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,73 (q, 2H), 2,88 (s, 3H), 7, 24-7, 33 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,61 (t, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 12,27 (s a, 1H).

### Ejemplo 20

*N*-(2-Etilfenil)-5-[(6-fluoroquinoxalin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-6-fluoroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 55687-33-7] (75 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 40 mg (17 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

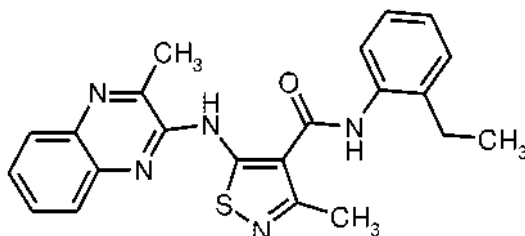
UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,48 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 406 [M-H]<sup>-</sup>.



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,18 (m, 3H), 2,56-2,79 (m, 5H), 7,10-7,34 (m, 3H), 7,56 (s a, 1H), 7,67 (dt, 1H), 7,76 (dd, 1H), 8,03 (m, 1H), 9,08 (s a, 1H), 9,55 (s a, 1H), 11,33 (s a, 1H).

### Ejemplo 21

N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(3-metilquinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



5

Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-3-metilquinoxalina [n.º de reg. CAS: 32601-86-8] (73 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 3 mg (1,3 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

10

15

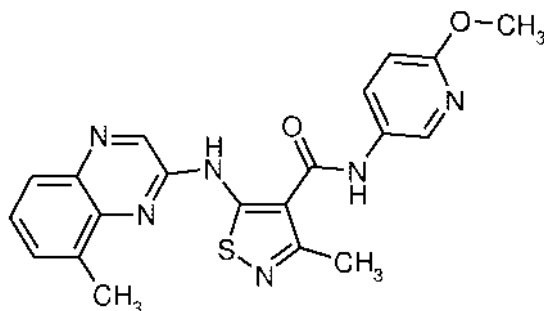
UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,48 min; EM (E<sub>I</sub><sup>neg</sup>): m/z = 402 [M H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,73 (q, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 7,21-7,29 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal de disolvente), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,64-7,74 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 12,45 (s a, 1H).

20

### Ejemplo 22

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(8-metilquinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



25

Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-8-metilquinoxalina [n.º de reg. CAS: 61148-40-1] (72 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (304 mg, 0,93 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (23 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó desde diclorometano/acetato de etilo para dar 65 mg (28 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 99 % de pureza (CL-EM área-%).

30

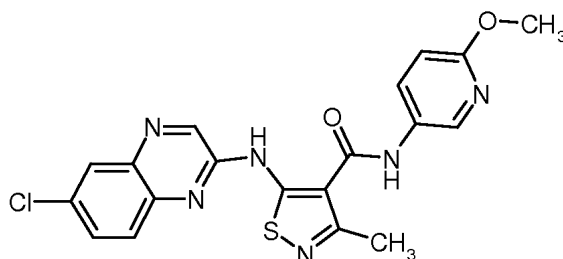
UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,25 min; EM (E<sub>I</sub><sup>neg</sup>): m/z = 405 [M-H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,77 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,52 (s a, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,23 (s a, 1H), 11,36 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

35

**Ejemplo 23**

5-[(6-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



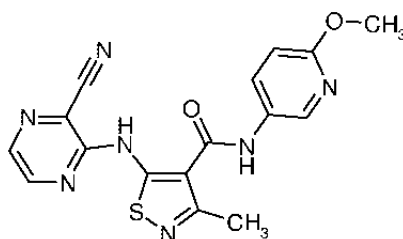
Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2,6-dicloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 18671-97-1] (81 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (304 mg, 0,93 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (23 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó desde diclorometano/acetato de etilo para dar 70 mg (29 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 99 % de pureza (CL-EM área-%).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,32 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 425 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 8,52 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,24 (s a, 1H), 11,39 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 24**

5-[(3-Cianopirazin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



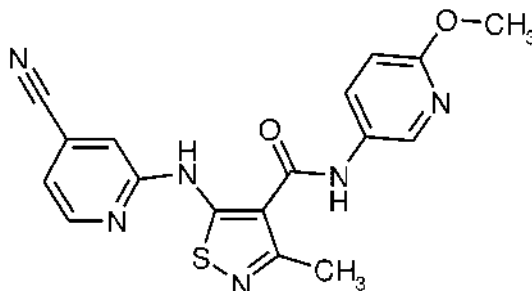
Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (100 mg, 0,38 mmol, 1,2 equiv.), 3-cloropirazin-2-carbonitrilo [n.º de reg. CAS: 55557-52-3] (44 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (236 mg, 0,73 mmol, 2,3 equiv.) en 3 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó desde diclorometano/acetato de etilo para dar 30 mg (21 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 99 % de pureza (CL-EM área-%).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,09 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 366 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,53 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 8,24 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 12,54 (s a, 1H).

**Ejemplo 25**

5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



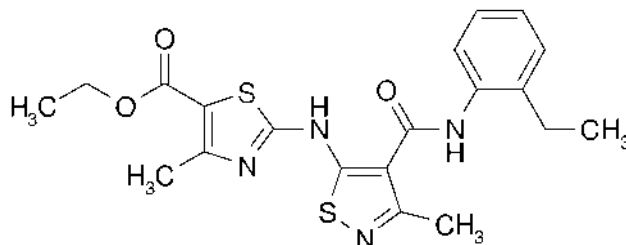
Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-yodoisonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 114821-24-8] (93 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (304 mg, 0,93 mmol, 2,3 equiv.) en 4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó desde diclorometano/acetato de etilo y se lavó subsiguientemente con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar 69 mg (33 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 99 % de pureza (CL-EM área-%).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,10 min; EM (El<sub>neg</sub>): m/z = 365 [M-H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2,82 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,83 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 11,90 (s a, 1H).

**Ejemplo 26**

2-({4-[(2-etilfenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



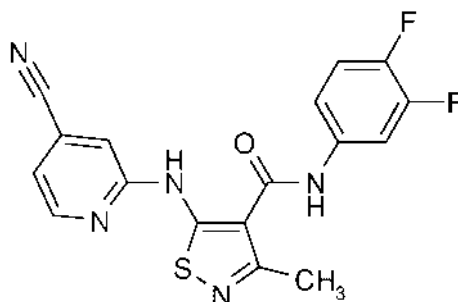
Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (180 mg, 0,69 mmol, 1,0 equiv.), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 22900-83-0] (207 mg, 0,83 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (516 mg, 1,5 8 mmol, 2,3 equiv.) en 5,7 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (15 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (40 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó desde éter dietílico y se lavó subsiguientemente con una pequeña cantidad de acetato de etilo para dar 116 mg (40 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 99 % de pureza (CL-EM área-%).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,55 min; EM (El<sub>neg</sub>): m/z = 429 [M-H].

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,12-1,34 (m, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 2, 53-2, 85 (m, 5H), 4,22 (q, 2H), 7,06 (s a, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 11,70 (s a, 1H).

**Ejemplo 27**

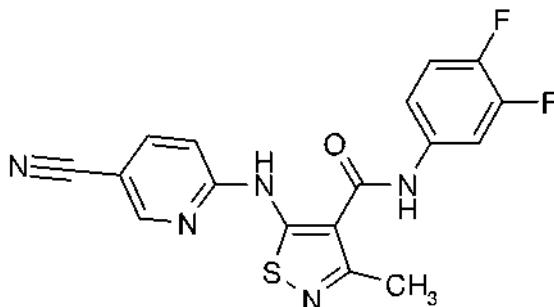
5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-yodoisonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 114821-24-8] (154 mg, 0,67 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua.
- Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 32 mg (15 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,27 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 370 [M H]<sup>-</sup>.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 7,36 (s a, 1H), 7, 40-7,50 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 10,40 (s a, 1H), 10,89 (s a, 1H).

**Ejemplo 28**

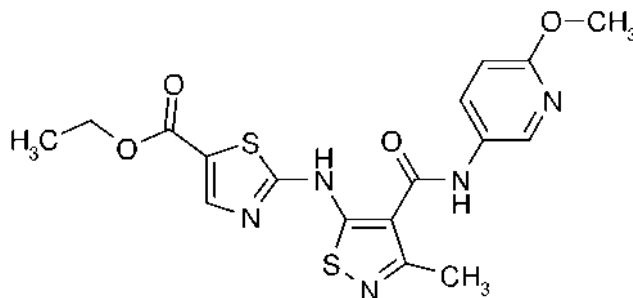
5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 6-bromonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 139585-70-9] (122 mg, 0,67 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua.
- Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 28 mg (13 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,24 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 370 [M H]<sup>-</sup>.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 7,33-7,48 (m, 3H), 7,91 (m, 1H), 8,10 (dd, 1H), 8,84 (d, 1H), 10,45 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1H).

**Ejemplo 29**

2-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoi]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



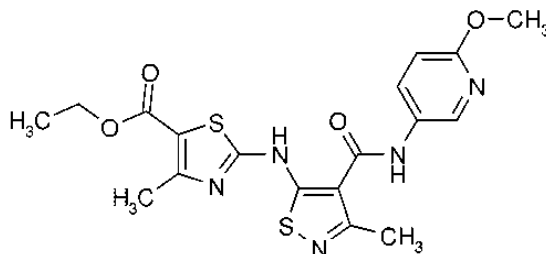
5 Una mezcla de 5-amino-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (180 mg, 0,68 mmol, 1,0 equiv.), 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 41731-83-3] (193 mg, 0,82 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (510 mg, 1,57 mmol, 2,3 equiv.) en 6,6 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (15 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (39 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó desde éter dietílico para dar 90 mg (30 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 95 % de pureza (CL-EM área-%).

10 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,25 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 418 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,27 (t, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 6,85 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,13 (s a, 1H), 8,50 (d, 1H), 10,35 (s a, 1H), 11,95 (s a, 1H), 1xCH cubierto por señal de disolvente.

15

**Ejemplo 30**

2-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoi]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo



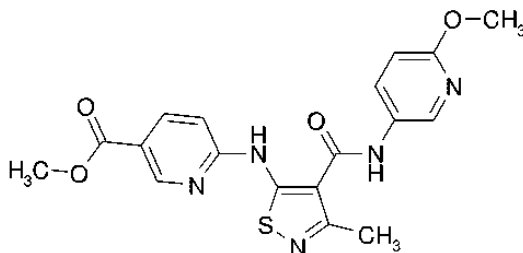
20 Una mezcla de 5-amino-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (180 mg, 0,68 mmol, 1,0 equiv.), 2-bromo-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 22900-83-0] (204 mg, 0,82 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (510 mg, 1,57 mmol, 2,3 equiv.) en 6,6 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (15 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (39 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 16 mg (5 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

25 UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,32 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 432 [M H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,27 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 6,85 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 10,33 (s a, 1H), 11,83 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

30

**Ejemplo 31**

6-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoi]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-nicotinato de metilo

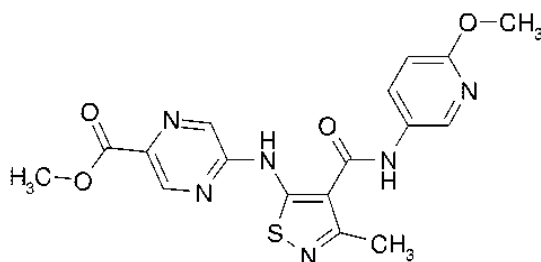


Una mezcla de 5-amino-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (180 mg, 0,68 mmol, 1,4 equiv.), 6-cloronicotinato de metilo [n.º de reg. CAS: 73781-91-6] (83 mg, 0,82 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (365 mg, 1,12 mmol, 2,3 equiv.) en 4,7 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (28 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó desde éter dietílico para dar 20 mg (7 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 99 % de pureza (CL-EM área-%).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,13 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 398 [M H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2,82 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,82 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,58 (s a, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,21-8,28 (m, 2H), 9,08 (d, 1H), 11,61 (s a, 1H).

**Ejemplo 32**

5-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoi]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-pirazin-2-carboxilato de metilo

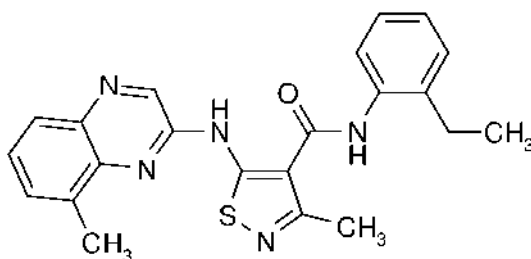


Una mezcla de 5-amino-*N*-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo [n.º de reg. CAS: 33332-25-1] (70 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (304 mg, 0,93 mmol, 2,3 equiv.) en 4,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (23 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 6 mg (3 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 399 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,81 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,83 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,74 (s a, 1H), 8,94 (d, 1H), 10,27 (s a, 1H), 11,39 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 33**

N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(8-metilquinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

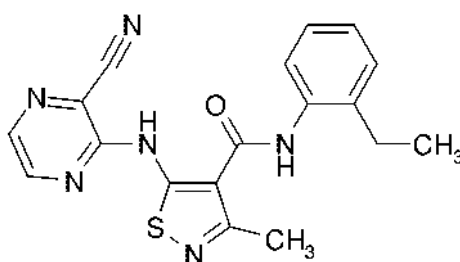


Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloro-8-metilquinoxalina [n.º de reg. CAS: 61148-40-1] (73 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/acetato de etilo. El sólido se separó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para dar 58 mg (25 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,46 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 402 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,17 (t, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,52 (s a, 1H), 11,39 (s a, 1H).

### Ejemplo 34

5-[(3-Cianopirazin-2-il)amino]-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

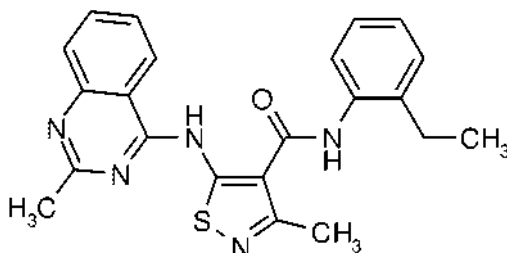


Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 3-cloropirazin-2-carbonitrilo [n.º de reg. CAS: 55557-52-3] (57 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 47 mg (22 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,24 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 363 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,11 (t, 3H), 2,61-2,82 (m, 5H), 7,09-7,31 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,77 (d, 1H), 11,72 (s a, 1H).

### Ejemplo 35

*N*-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(2-metilquinazolin-4-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

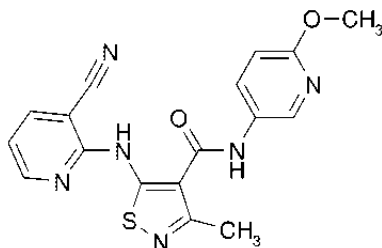


Una mezcla de 5-amino-*N*-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-cloro-2-metilquinazolina [n.º de reg. CAS: 6484-24-8] (73 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/acetato de etilo. El sólido se separó mediante filtración y se lavó con acetato de etilo para dar 100 mg (43 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,13 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 402 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,04 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,60-2,68 (m, 5H), 7,16 (dt, 1H), 7,23 (dt, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,780 (t, 1H), 8,06 (d, 1H), 11,78 (s a, 1H), 13,26 (s a, 1H).

**Ejemplo 36**

5-[(3-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

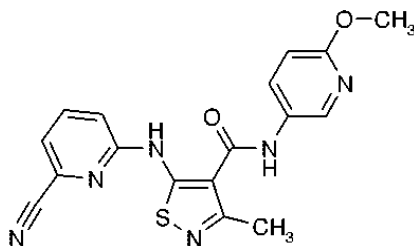


Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 2-cloronicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 6602-54-6] (56 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (304 mg, 0,93 mmol, 2,3 equiv.) en 3,9 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (23 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto obtenidas se cristalizaron desde éter dietílico para dar 3 mg (1,3 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,15 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 365 [M-H]<sup>-</sup>.  
 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>): δ [ppm] = 2,61 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 7,07 (m, 1H), 8,25-8,46 (m, 2H), 8,708, 87 (m, 2H), 11,63 (s a, 1H).

**Ejemplo 37**

5-[(6-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

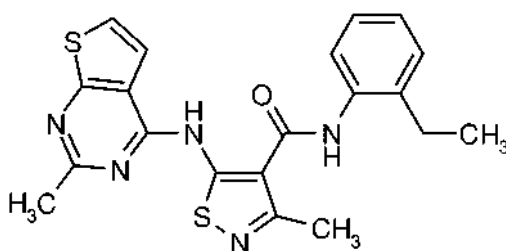


20 Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 6-cloropiridin-2-carbonitrilo [n.º de reg. CAS: 33252-29-8] (56 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (304 mg, 0,93 mmol, 2,3 equiv.) en 3,9 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (23 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 47 mg (22 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,09 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 365 [M-H]<sup>-</sup>.  
 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>): δ [ppm] = 2,71 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 7,04 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,74 (d, 1H), 10,22 (s a, 1H), 11,37 (s a, 1H), 1H cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 38**

N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(2-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



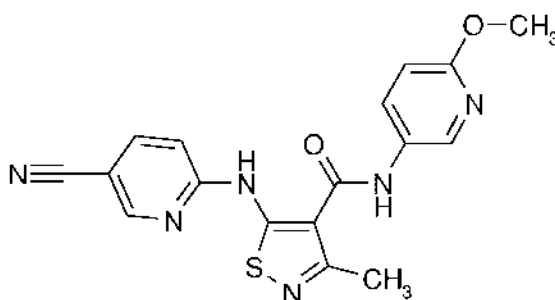


Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina [n.º de reg. CAS: 56843-79-9] (76 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (307 mg, 0,94 mmol, 2,3 equiv.) en 4,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando éter dietílico para dar 1,6 mg (1 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 408 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,14 (t, 3H), 2,55-2,75 (m, 8H), 7,18-7,26 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,44 (s a, 1H), 11,56 (s a, 1H).

### Ejemplo 39

5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

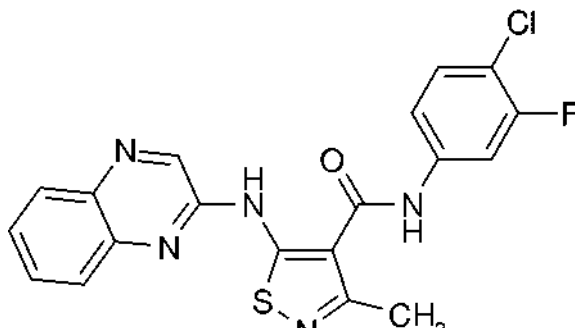


Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (150 mg, 0,57 mmol, 1,4 equiv.), 6-bromonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 139585-70-9] (74 mg, 0,41 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (304 mg, 0,93 mmol, 2,3 equiv.) en 3,9 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (23 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto se concentraron al vacío y nuevamente se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 2,2 mg (1 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,06 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 365 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2,83 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,83 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,86 (dt, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 11,96 (s a, 1H).

### Ejemplo 40

N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



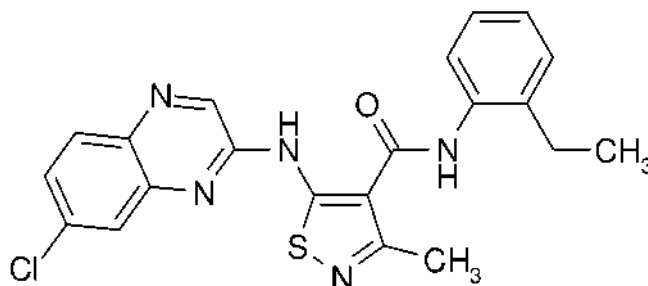
Una mezcla de 5-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (150 mg, 0,50 mmol, 1,2 equiv.), 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9] (74 mg, 0,42 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (315 mg, 0,97 mmol, 2,3 equiv.) en 3,5 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (23 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto

se purificó por HPLC preparativa en condiciones básicas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/ ácido fórmico acuoso al 0,1 % 20:80 → 95:5). Las fracciones con producto se concentraron al vacío y nuevamente se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/agua (2/1) → acetonitrilo) para dar 7,6 mg (4 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

- 5 UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,89 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 412 [M H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,43-7,66 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,84-8,10 (m, 2H), 8,97 (s, 1H), 10,61 (s a, 1H), 11,36 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente, 2H no asignado.

#### Ejemplo 41

5-[(7-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

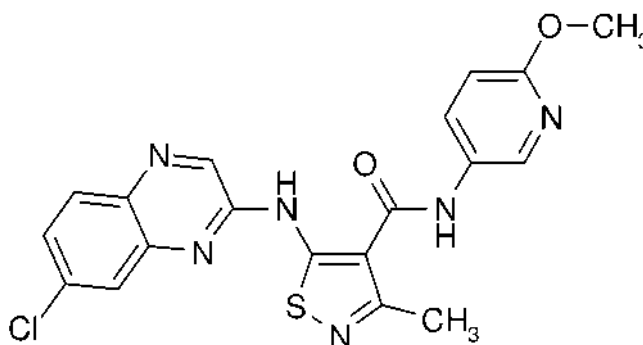


- 10 Una mezcla de 5-amino-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 1**] (100 mg, 0,38 mmol, 1,4 equiv.), 2,7-dicloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 59489-31-5, H. Wear, J. Am. Chem. Soc. (1950), 72, 2393.] (54 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (204 mg, 0,63 mmol, 2,3 equiv.) en 2,7 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (16 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/metanol. El precipitado se lavó con diclorometano, se aisló mediante filtración y se secó en alto vacío para dar 70 mg del compuesto del título (43 % del rendimiento teórico).

- 15 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,56 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,19 (m, 3H), 2,55-2,88(m, 5H), 7,11-7,25 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,52-7,65 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,01 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 9,56 (s a, 1H), 11,41 (s a, 1H).

#### Ejemplo 42

- 25 5-[(7-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

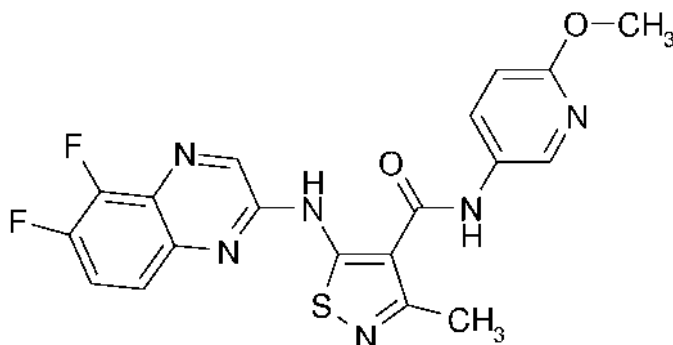


- 30 Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (100 mg, 0,38 mmol, 1,4 equiv.), 2,7-dicloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 59489-31-5, H. Wear, J. Am. Chem. Soc. (1950), 72, 2393.] (54 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (204 mg, 0,63 mmol, 2,3 equiv.) en 2,7 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (16 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/metanol. El precipitado se lavó con diclorometano, se aisló mediante filtración y se secó en alto vacío para dar 59 mg del compuesto del título (35 % del rendimiento teórico).

- 35 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,33 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 425 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,51 (s a, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,26 (s a, 1H), 11,40 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 43**

5-[(5,6-Difluoroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



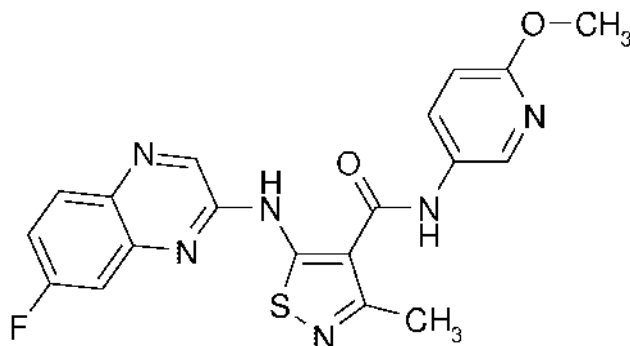
Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (71 mg, 0,27 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-5,6-difluoroquinoxalina [WO 2012/85857 (Actelion Pharmaceuticals)] (60 mg, 0,30 mmol, 1,1 equiv.) y carbonato de cesio (203 mg, 0,62 mmol, 2,3 equiv.) en 2,6 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (16 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando éter dietílico. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó en alto vacío para dar 21 mg del compuesto del título (18 % del rendimiento teórico).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,25 min; EM (EIneg): m/z = 427 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7, 77-7, 93 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,52 (s a, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,27 (s a, 1H), 11,45 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 44**

5-[(7-Fluoroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



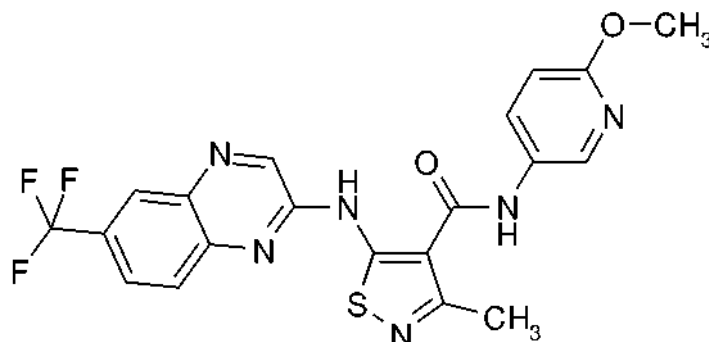
Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (163 mg, 0,62 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-7-fluoroquinoxalina [WO 2010/84152 (Basilea Pharmaceutica AG)] (124 mg, 0,68 mmol, 1,1 equiv.) y carbonato de cesio (461 mg, 1,42 mmol, 2,3 equiv.) en 6,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (14 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (36 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. Las fracciones con producto se concentraron al vacío y nuevamente se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/agua (2/1) → acetonitrilo). Las fracciones con producto se combinaron y el disolvente se retiró. La cristalización se llevó a cabo usando éter dietílico. El precipitado se aisló mediante filtración y se secó en alto vacío para dar 20 mg del compuesto del título (6 % del rendimiento teórico).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,24 min; EM (EIneg): m/z = 409 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,95-8,14 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,26 (s a, 1H), 11,36 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 45**

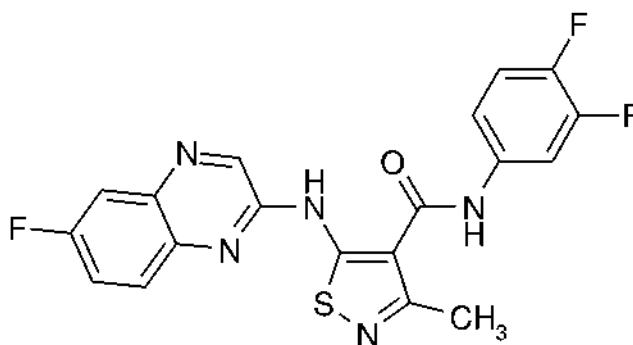
N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



5 Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (100 mg, 0,38 mmol, 1,2 equiv.), 2-cloro-6-(trifluorometil)quinoxalina [W. Lumma, J. Med. Chem. (1981), 24, 93-101.] (81 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (236 mg, 0,73 mmol, 2,3 equiv.) en 2,1 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/metanol. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con diclorometano y se secó en alto vacío para dar 64 mg del compuesto del título (35 % del rendimiento teórico).  
 10 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,38 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 459 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,52 (s a, 1H), 9,11 (s, 1H), 10,31 (s a, 1H), 11,56 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 46**

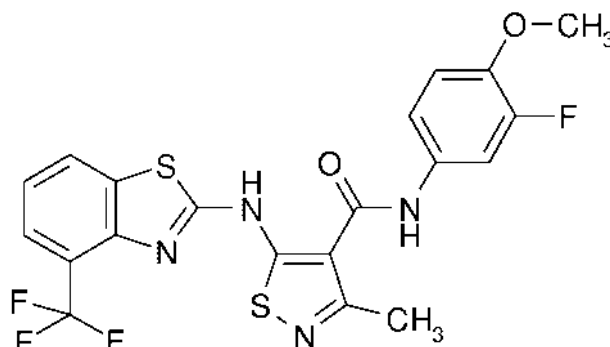
N-(3,4-Difluorofenil)-5-[[6-fluoroquinoxalin-2-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



20 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-fluoroquinoxalina [W. Lumma, J. Med. Chem. (1981), 24, 93-101.] (122 mg, 0,67 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 4,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/agua (2/1) → acetonitrilo) para dar 24 mg (10 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
 25 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,39 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 414 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,35-7,52 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,01 (dd, 1H), 9,03 (s, 1H), 10,48 (s a, 1H), 11,32 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 47**

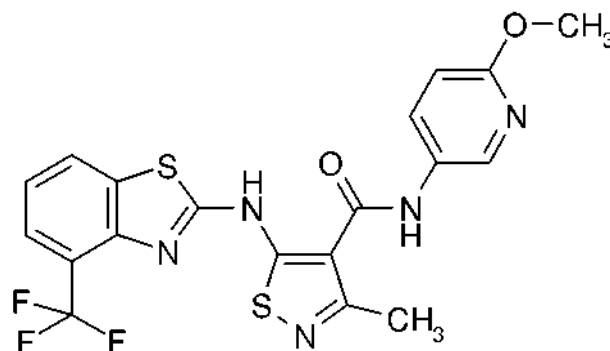
N-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-5-[[4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 5**] (150 mg, 0,53 mmol, 1,2 equiv.), 2-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol [n.º de reg. CAS: 898784-15-7] (105 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (333 mg, 1,02 mmol, 2,3 equiv.) en 4,5 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (10 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (26 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones ácidas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/agua (2/1) → acetonitrilo) para dar 20 mg (7 % del rendimiento teórico) del compuesto del título. UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,49 min; EM (E<sub>l</sub><sup>neg</sup>): m/z = 481 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,42 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,18 (t, 1H), 7,32-7,48 (m, 2H), 7,68-7,84 (m, 2H), 8,23 (d, 1H), 10,42 (s a, 1H), 12,10 (s a, 1H).

**Ejemplo 48**

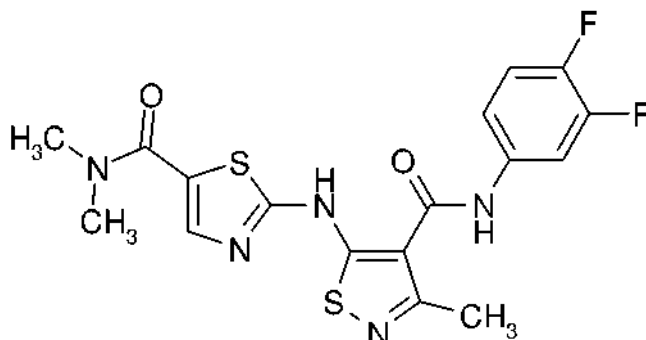
N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[[4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (100 mg, 0,38 mmol, 1,2 equiv.), 2-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol [n.º de reg. CAS: 898784-15-7] (75 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (236 mg, 0,73 mmol, 2,3 equiv.) en 4,1 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/metanol. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con diclorometano y se secó en alto vacío para dar 74 mg del compuesto del título (42 % del rendimiento teórico). UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,42 min; EM (E<sub>l</sub><sup>neg</sup>): m/z = 464 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,36 (s a, 1H), 12,05 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 49**

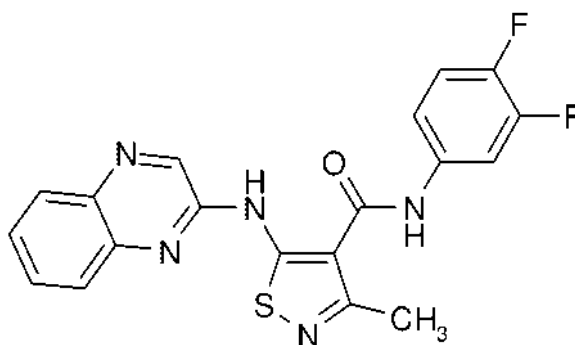
N-(3,4-Difluorofenil)-5-[[5-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 5 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (65 mg, 0,24 mmol, 1,2 equiv.), 2-cloro-N,N-dimetil-1,3-tiazol-5-carboxamida [**Intermedio 6**] (38 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (151 mg, 0,46 mmol, 2,3 equiv.) en 2,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (5 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (12 mg, 0,02 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua.
- 10 Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en condiciones básicas (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/agua (2/1) → acetonitrilo) para dar 15 mg (15 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,76 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,40 (s, 3H), 3,11 (s a, 6H), 7, 37-7,49 (m, 2H), 7, 85-8, 00 (m, 2H), 10,53 (s a, 1H), 11,77 (s a, 1H).

**Ejemplo 50**

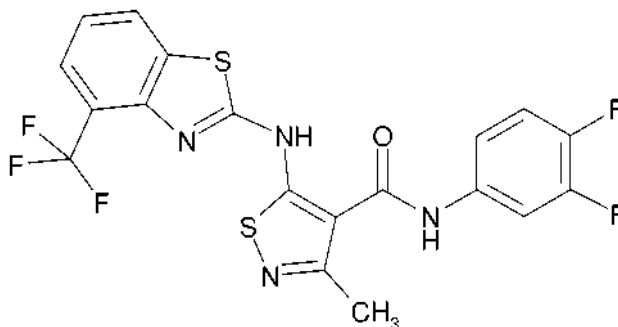
N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 20 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9] (110 mg, 0,67 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano/isopropanol (4/1) (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y los componentes volátiles se retiraron al vacío para dar 115 mg (52 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 98 % de pureza (UPLC área-%) después del secado.
- 25 UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,33 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 396 [M-H]<sup>-</sup>.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,39-7, 54 (m, 2H), 7,62 (dt, 1H), 7,78 (dt, 1H), 7,91-8,08 (m, 3H), 9,03 (s, 1H), 10,53 (s a, 1H), 11,36 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 51**

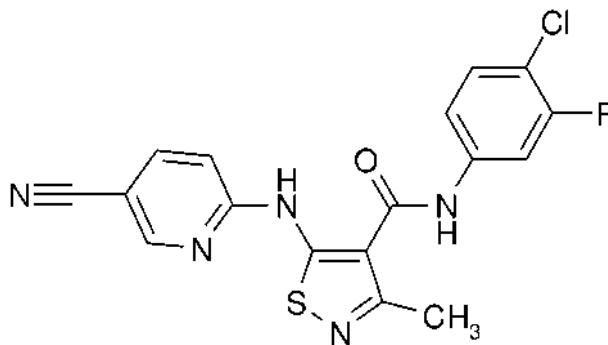
N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 5 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (200 mg, 0,71 mmol, 1,2 equiv.), 2-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol [n.º de reg. CAS: 898784-15-7] (140 mg, 0,59 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (441 mg, 1,35 mmol, 2,3 equiv.) en 6,1 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (34 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre
- 10 diclorometano y agua. La fase acuosa se extrajo con diclorometano/isopropanol (4/1) (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y los componentes volátiles se retiraron al vacío. El compuesto en bruto se cristalizó usando diclorometano y metanol bajo enfriamiento con hielo para dar 154 mg (46 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 95 % de pureza (UPLC área-%) después del secado.
- UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,55 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 469 [M-H]<sup>-</sup>.
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 10,62 (s a, 1H), 12, 10 (s a, 1H).

**Ejemplo 52**

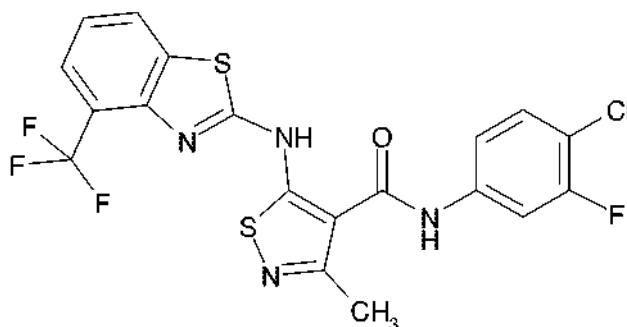
N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 20 Una mezcla de 5-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (200 mg, 0,70 mmol, 1,4 equiv.), 6-bromopiridin-3-carbonitrilo [n.º de reg. CAS: 139585-70-9] (92 mg, 0,50 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (375 mg, 1,15 mmol, 2,3 equiv.) en 4,9 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (29 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre
- 25 diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano → hexano/acetato de etilo 1/1) para dar 26,4 mg (9 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,32 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 386 [M-H]<sup>-</sup>.
- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,42 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,57 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H).

**Ejemplo 53**

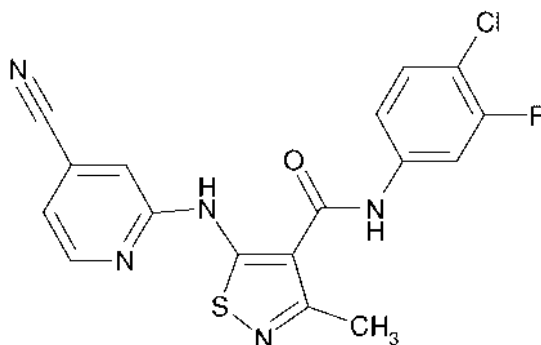
N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[[4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



- Una mezcla de 5-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (200 mg, 0,56 mmol, 80 % de pureza, 1,2 equiv.), 2-cloro-4-(trifluorometil)-1,3- benzotiazol [n.º de reg. CAS: 898784-15-7] (111 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (350 mg, 1,07 mmol, 2,3 equiv.) en 4,8 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (10 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (27 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con diclorometano y metanol y los sólidos se retiraron mediante filtración. La solución resultante se concentró usando un evaporador rotativo. El material en bruto después se sometió a HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo/agua (2/1) → acetonitrilo). Finalmente, se obtuvieron 69 mg (25 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 98 % de pureza (UPLC área-%) después de la cristalización usando diclorometano y metanol.
- UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,66 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 485 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,23 (d, 1H), 10,71 (s a, 1H), 12,11 (s a, 1H).

**Ejemplo 54**

N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-[(4-cianopiridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

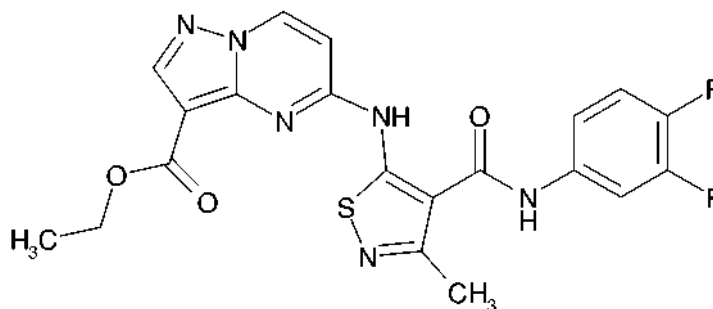


- Una mezcla de 5-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (200 mg, 0,70 mmol, 1,2 equiv.), 2-yodopiridin-4-carbonitrilo [n.º de reg. CAS: 114821-24-8] (115 mg, 0,50 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (375 mg, 1,07 mmol, 2,3 equiv.) en 4,8 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (29 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con agua y una pequeña cantidad de acetona. La solución resultante se pasó a través de un separador de fases mientras se formaba un sólido. El sólido obtenido de tal manera se aisló y se secó para dar 9 mg (3 % del rendimiento teórico) del compuesto del título con 95 % de pureza (UPLC área-%).
- UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,35 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 386 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,35 (m, 1H), 7,46-7,61 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 10,51 (s a, 1H), 10,94 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.



**Ejemplo 55**

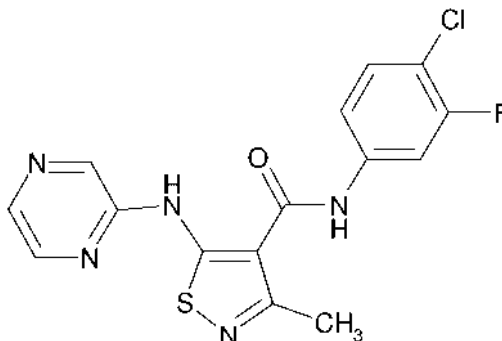
5-((4-((3,4-difluorofenil)carbamoil)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 5-amino-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 1224944-77-7] (126 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 4,5 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g; hexano → hexano/acetato de etilo 1/1). Las fracciones con producto combinadas se trataron con diclorometano/metanol para dar 20 mg (8 % del rendimiento teórico) de compuesto del título cristalizado después del secado en alto vacío. UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,22 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 457 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,42 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,37 (q, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,37-7,51 (m, 2H), 7,95(dd, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 10,55 (s a, 1H), 11,30 (s, 1H).

**Ejemplo 56**

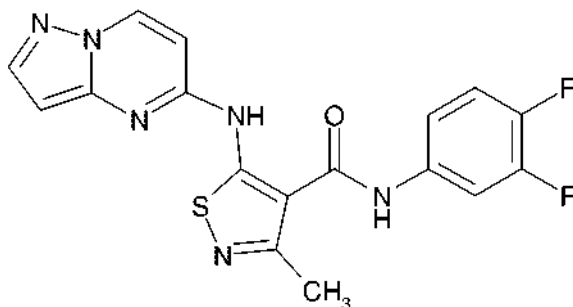
*N*-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-(pirazin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-*N*-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (150 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloropirazina [n.º de reg. CAS: 14508-49-7] (72 mg, 0,63 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (393 mg, 1,21 mmol, 2,3 equiv.) en 5,1 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (12 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (30 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con agua y se repartió usando diclorometano/isopropanol (4/1). La fase orgánica se lavó con salmuera y se pasó a través de un separador de fases. Los componentes volátiles se retiraron. La cristalización se llevó a cabo usando diclorometano/metanol para dar 92 mg (47 % del rendimiento teórico) de compuesto del título sólido después del secado en alto vacío. UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,24 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 362[M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,45 (s, 3H), 7,44-7,65 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,55 (s a, 1H), 10,99 (s a, 1H).

**Ejemplo 57**

N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



5 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina [n.º de reg. CAS: 29274-246] (86 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 4,5 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El producto en

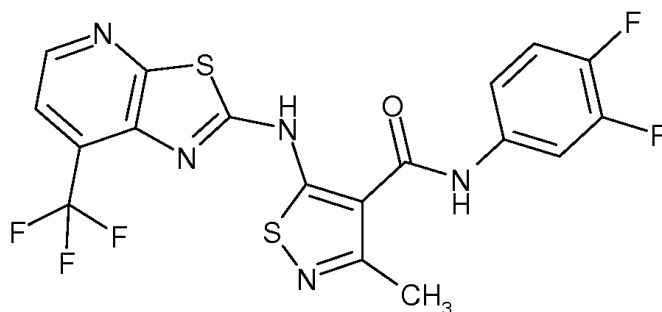
10 bruto se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol (4/1). La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. La purificación se llevó a cabo por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano → hexano/acetato de etilo 1/1) para dar 20 mg (9 % del rendimiento teórico) del compuesto del título después del secado en alto vacío.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,18 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 385 [M-H].

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,90 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,98 (d, 1H), 7, 32-7, 52 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,03(s, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,49 (s a, 1H), 11,02 (s, 1H).

**Ejemplo 58**

N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[7-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



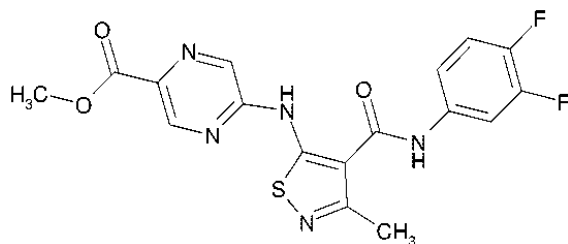
20 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[5,4-d]piridina [por favor véase, L. Zhu, J. Heterocicl. Chem. (2005), 42, 727-730] (166 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 4,5 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,0 6 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,0 6 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 40 mg (14 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,51 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 470 [M-H].

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,53 (s, 3H), 7,37-7,52(m, 2H), 7,76 (dd, 1H), 7,95 (ddd, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,82 (s a, 1H), 12,34 (s, 1H).

**Ejemplo 59**

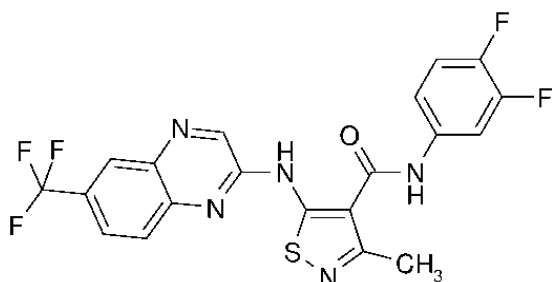
5-({4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)pirazin-2-carboxilato de metilo



- Una mezcla de 5-amino-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo [n.º de reg. CAS: 33332-25-1] (115 mg, 0,67 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El producto en bruto se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol (4/1). La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. El producto en bruto se trató con diclorometano/metanol para inducir la cristalización. Después de la filtración y el secado en alto vacío, se obtuvieron 80 mg (34 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,16 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 404 [M-H]<sup>-</sup>.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,86 (s, 3H), 7,36-7,53(m, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 10,58 (s a, 1H), 11,48 (s, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.

**Ejemplo 60**

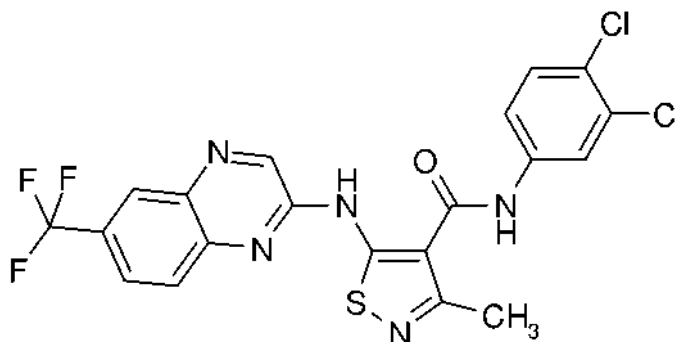
*N*-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



- Una mezcla de 5-amino-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-(trifluorometil)-quinoxalina [W. Lumma, J. Med. Chem. (1981), 24, 93-101.] (162 mg, 0,56 mmol, 80 % de pureza, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/metanol enfriado con hielo. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con diclorometano y se secó en alto vacío para dar 97 mg del compuesto del título (37 % del rendimiento teórico).
- UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,50 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 464 [M-H]<sup>-</sup>.
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,38-7,58 (m, 2H), 7,92-8,07 (m, 2H), 8,14 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,63 (s a, 1H), 11,64 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 61**

N-(3,4-Diclorofenil)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

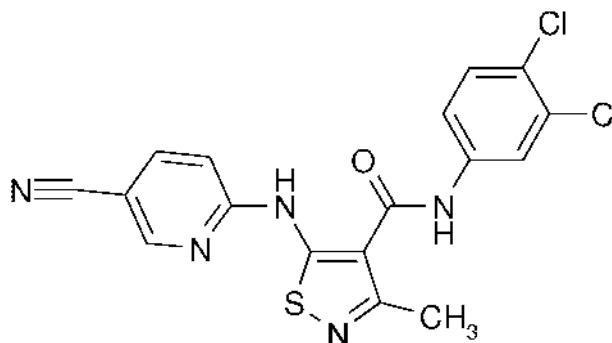


Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 7**] (200 mg, 0,62 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-(trifluorometil)-quinoxalina [W. Lumma, J. Med. Chem. (1981), 24, 93-101.] (162 mg, 0,62 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (461 mg, 1,42 mmol, 2,3 equiv.) en 6,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (14 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (36 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano/isopropanol (4/1) y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano/isopropanol (4/1) y las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El producto en bruto se cristalizó usando diclorometano/metanol enfriado con hielo. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con diclorometano y se secó en alto vacío para dar 152 mg del compuesto del título (49 % del rendimiento teórico).

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,61 min; EM (E<sub>l</sub><sup>neg</sup>): m/z = 496 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,59-7,72 (m, 2H), 8,03 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 10,64 (s a, 1H), 11,62 (s a, 1H), 1xCH cubierto por señal de disolvente.

**Ejemplo 62**

5-[[5-Cianopiridin-2-il]amino]-N-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

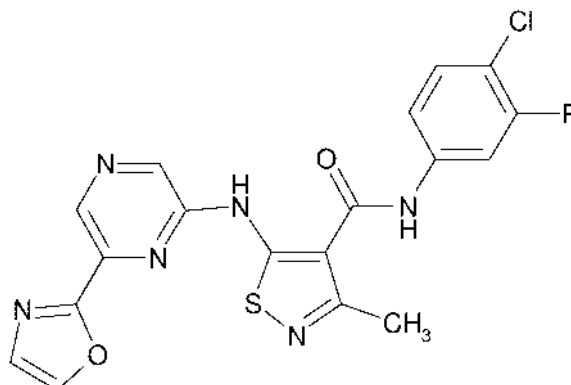


Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 7**] (200 mg, 0,66 mmol, 1,4 equiv.), 6-bromonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 139585-70-9] (87 mg, 0,47 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (354 mg, 1,09 mmol, 2,3 equiv.) en 4,6 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (27 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El producto en bruto se sometió a MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano → hexano/acetato de etilo 1/1 → acetato de etilo) para dar 29 mg (11 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,37 min; EM (E<sub>l</sub><sup>neg</sup>): m/z = 402 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,42 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,61-7,64 (m, 2H), 8,13 (dd, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 10,56 (s a, 1H), 11,11 (s a, 1H).

**Ejemplo 63**

N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[[6-(1,3-oxazol-2-il)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

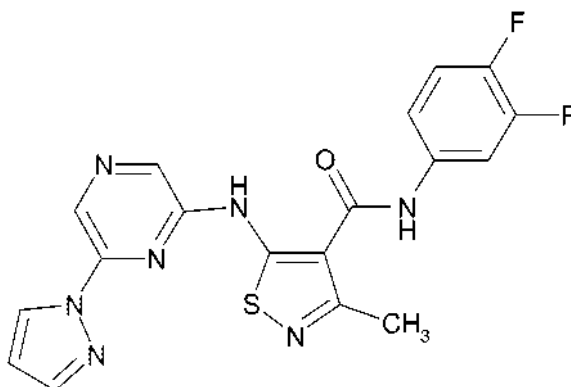


5 Una mezcla de 5-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (107 mg, 0,37 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-(1,3-oxazol-2-il)pirazina [para la síntesis, por favor véase: EP 2090570, 2009 (Kyowa HAKKO Kirin Co, Ltd.)] (68 mg, 0,37 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (281 mg, 0,86 mmol, 2,3 equiv.) en 3,9 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (8 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (22 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con agua y se repartió usando diclorometano/isopropanol (4/1). La fase orgánica resultante se lavó con salmuera y se pasó a través de un filtro Whatman. Los componentes volátiles se retiraron. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A). Las fracciones con producto se combinaron y el disolvente se retiró. El sólido restante se agitó con una pequeña cantidad de éter dietílico y el sólido restante se separó usando un filtro para dar 12 mg (7 % del rendimiento teórico) del compuesto del título después del secado en alto vacío.

10 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,27 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 429 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7, 47-7, 65 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 10,57 (s a, 1H), 11,21 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.

**Ejemplo 64**

20 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[6-(1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

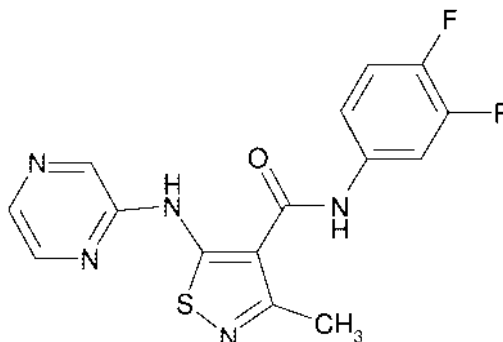


25 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-(1H-pirazol-1-il)pirazina [n.º de reg. CAS: 642459-09-4; para la síntesis, véase también: WO 2004/4730, 2004 (Astex Technology, Ltd.)] (80 mg, 0,45 mmol, 0,8 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 4,5 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de DMSO y se filtró. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 18 mg (7 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

30 UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,83 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 402 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 6,75 (t, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,89-8,02 (m, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,67-8,73 (m, 2H), 10,54 (s a, 1H), 11,23 (s a, 1H).

**Ejemplo 65**

N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-(pirazin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida



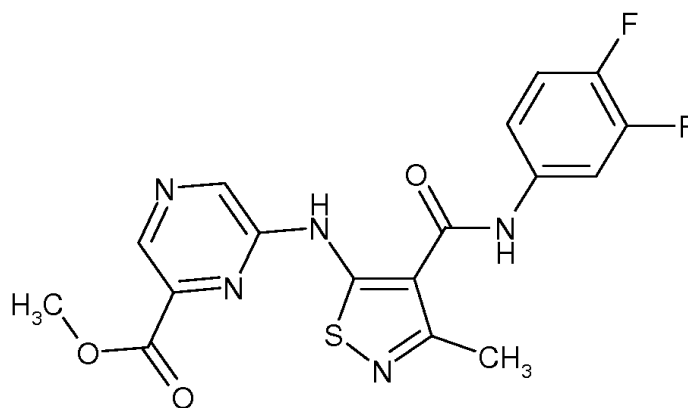
Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloropirazina [n.º de reg. CAS: 14508-49-7] (77 mg, 0,67 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, se agregó agua. Después, la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol (4/1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasó a través de un filtro Whatman y se concentró al vacío. El material en bruto se cristalizó usando diclorometano/metanol enfriado con hielo. El precipitado se filtró y se secó para dar 5 mg (3 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,15 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 346 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,31-7,48 (m, 2H), 7,95 (s a, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 11,43 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> & 1H no asignado.

**Ejemplo 66**

6-({4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-pirazin-2-carboxilato de metilo

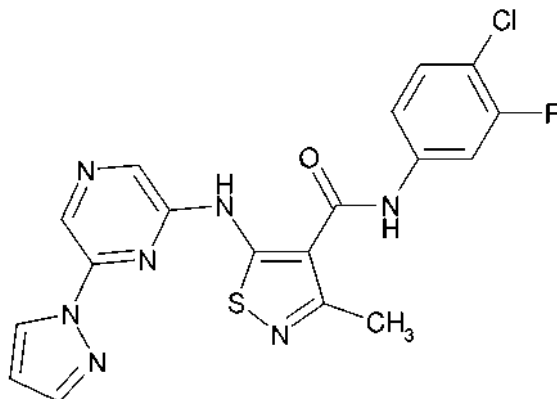


Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 6-cloropirazin-2-carboxilato de metilo [n.º de reg. CAS: 23611-75-8] (120 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se disolvió en una pequeña cantidad DMSO y se filtró. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 10 mg (4 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,20 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 404 [M-H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 3,98 (s, 3H), 7,38-7,53(m, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,22 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.

30

**Ejemplo 67**N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[[6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

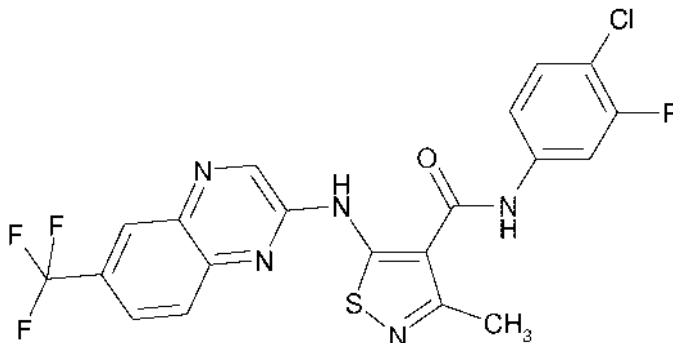
5 Una mezcla de 5-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (150 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-(1*H*-pirazol-1-il)pirazina [para la síntesis, por favor véase: WO 20044730, 2004 (Astex Technology Ltd.)] (95 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (393 mg, 1,21 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (12 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (30 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con DMSO y se filtró. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 6 mg (3 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,34 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 428 [M-H]<sup>-</sup>.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 6,75 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,95 (dt, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,70 (s a, 2H), 10,64 (s, 1H), 11,24 (s a, 1H).

**Ejemplo 68**

N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



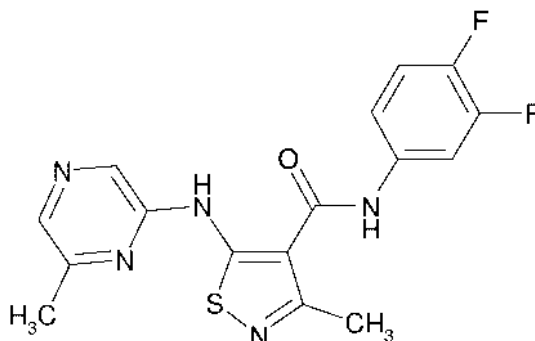
20 Una mezcla de 5-amino-N-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 4**] (180 mg, 0,50 mmol, ~80 % de pureza, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-(trifluorometil)quinoxalina [W. Lumma, J. Med. Chem. (1981), 24, 93-101.] (146 mg, 0,50 mmol, ~80 % de pureza, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (378 mg, 1,16 mmol, 2,3 equiv.) en 5,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (29 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con DMSO y se filtró. El material en bruto se purificó primero por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho NH<sub>2</sub>-SNAP de 50 g; hexano → hexano/acetato de etilo 2/1) y las fracciones con producto a continuación por HPLC preparativa (procedimiento A) para dar 4 mg (2 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,57 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 480 [M-H]<sup>-</sup>.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7, 43-7, 69 (m, 2H), 7, 88-8, 09 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,66 (s a, 1H), 11,61 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.

**Ejemplo 69**

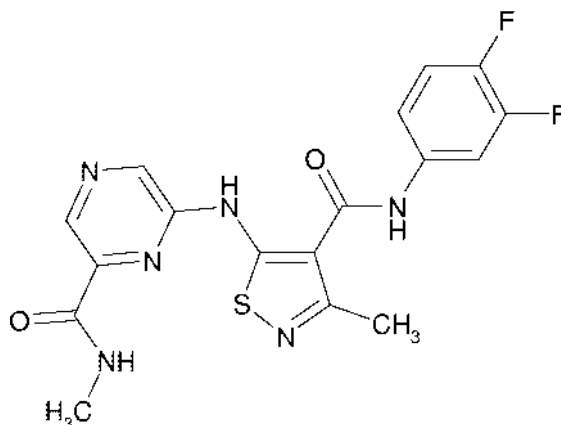
N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[(6-metilpirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



5 Una mezcla de 5-amino-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 2-cloro-6-metilpirazina [n.º de reg. CAS: 38557-71-0] (72 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con agua y se extrajo tres veces con diclorometano/metanol (~5/1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasó a través de un filtro Whatman y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó primero por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano/acetato de etilo 4/1 → acetato de etilo). Las fracciones con producto se concentraron al vacío y se cristalizó con diclorometano para dar 23 mg (11 % del rendimiento teórico) del compuesto del título después de la filtración y el secado consecutivo.

10

15 UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,18 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 360 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 7, 37-7, 49 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 10,38 (s a, 1H), 10,87 (s a, 1H).

**Ejemplo 70**6-({4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoyl]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-*N*-metilpirazin-2-carboxamida

20

25 Una mezcla de 5-amino-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,0 equiv.), 6-cloro-*N*-metilpirazin-2-carboxamida [para la síntesis, por favor véase: WO 2008144062, 2008 (Novartis AG)] (106 mg, 0,56 mmol, 90 % de pureza, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmol, 2,3 equiv.) en 5,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (13 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (32 mg, 0,06 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se trató con agua y se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol (~5/1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se pasó a través de un filtro Whatman y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 50 g: hexano/acetato de etilo 8/2 → acetato de etilo). Subsiguientemente, las fracciones con producto se cristalizaron usando diclorometano para dar 28 mg (12 % del rendimiento teórico) del compuesto del título después del secado.

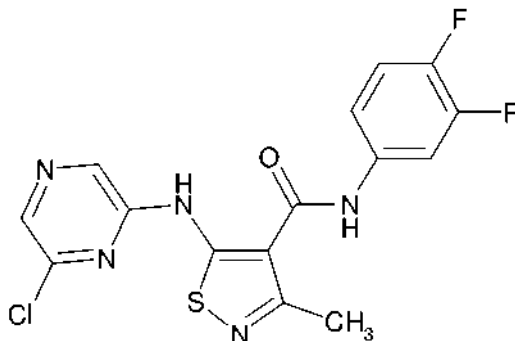
30 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,07 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 403 [M-H]<sup>-</sup>.  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,47 (s, 3H), 2,97 (d, 3H), 7,37-7,52 (m, 2H), 7,89-8,01 (m, 2H), 8,64 (s,



1H), 8,88 (s, 1H), 10,46 (s a, 1H), 11,17 (s a, 1H).

### Ejemplo 71

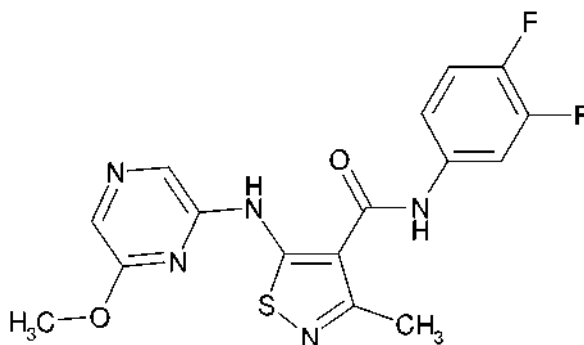
5-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- 5 Una mezcla de 5-amino-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (3,19 g, 11,85 mmol, 1,0 equiv.), 2,6-dicloropirazina [n.º de reg. CAS: 4774-14-5] (3,31 g, 17,8 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato de cesio (8,88 g, 27,3 mmol, 2,3 equiv.) en 101 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un recipiente de reacción y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (266 mg, 1,19 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (685 mg, 1,19 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante la noche.
- 10 Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La separación de fases se llevó a cabo usando un filtro Whatman. El material en bruto se cristalizó con diclorometano/metanol (~5/1). El precipitado se aisló mediante filtración y se lavó con diclorometano. El material filtrado se concentró al vacío y se cristalizó nuevamente con diclorometano/metanol (~15/1). El precipitado resultante se lavó nuevamente con diclorometano. Las dos muestras
- 15 se combinaron para dar 1,58 g (31 % del rendimiento teórico) del compuesto del título después del secado. UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,29 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 380 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,45 (s, 3H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,94 (t, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,48 (s a, 1H), 11,22 (s a, 1H).

### Ejemplo 72

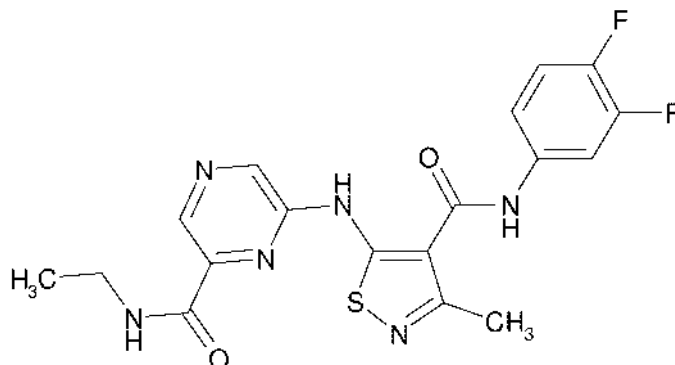
20 *N*-(3,4-Difluorofenil)-5-[(6-metoxipirazin-2-il) amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



- Una mezcla de 5-[(6-cloropirazin-2-il)amino]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Ejemplo 71**] (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) y una solución de metóxido de sodio [n.º de reg. CAS: 16114-47-9] (25 %-p/p en metanol, 0,18 ml, 0,79 mmol, 3,0 equiv.) en 1 ml de 1-metil-2-pirrolidona se calentó a 50 °C durante 2 h. Sólo se
- 25 detectaron trazas del producto por CL/EM. Después, la mezcla de reacción se calentó en un horno de microondas en modo simple a 150 °C durante 5 h. Al enfriarse, el material en bruto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo / ácido fórmico 0,1 %, 40/60 → 80/20) para dar 10 mg (10 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 30 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,24 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 376 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 10,44 (s a, 1H), 10,86 (s a, 1H).

**Ejemplo 73**

6-([4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoyl]-3-metil-1,2-tiazol-5-il]amino)-N-etilpirazin-2-carboxamida

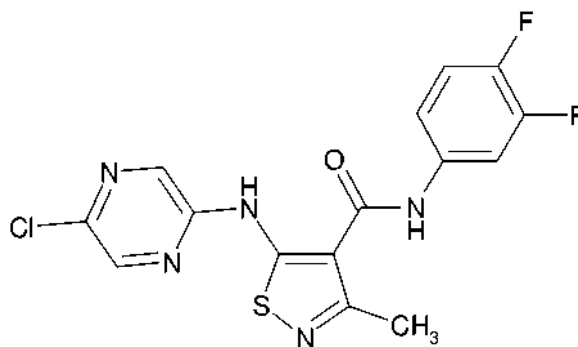


5 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (77 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.), 6-cloro-N-etilpirazin-2-carboxamida [**Intermedio 8**] (53 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (214 mg, 0,66 mmol, 2,3 equiv.) en 2,8 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (6 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (13 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. El material en bruto se disolvió

10 en 2 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: X-bridge, eluyente: acetonitrilo / amoníaco en agua 0,1 %, 15/85 → 55/45) para dar 7 mg (6 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
 UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,79 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 417 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,23 (t, 3H), 3,45 (m, 2H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,89-8,03 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 10,47 (s a, 1H), 11,20 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.

**Ejemplo 74**

5-[(5-Cloropirazin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



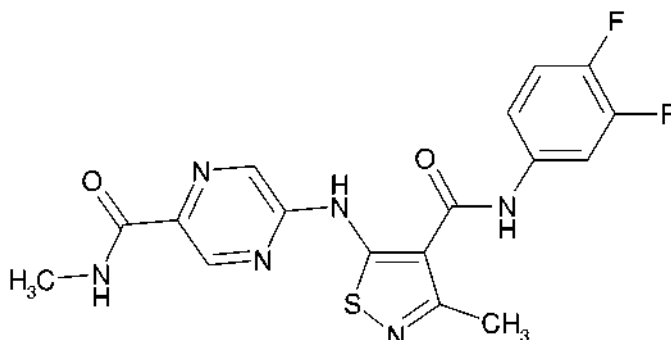
20 Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (300 mg, 1,11 mmol, 1,0 equiv.), 2,5-dicloropirazina [n.º de reg. CAS: 19745-07-4] (166 mg, 1,11 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (835 mg, 2,56 mmol, 2,3 equiv.) en 11 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (25 mg, 0,11 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (64 mg, 0,11 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano/metanol (5/1) y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. El material

25 en bruto se cristalizó con diclorometano/metanol y el precipitado se aisló por filtración. Después del secado, se obtuvieron 192 mg (6 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.  
 UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,29 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 380 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 7,38-7,53 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,56 (s, 2H), 10,47 (s a, 1H), 11,10 (s a, 1H).

30

**Ejemplo 75**

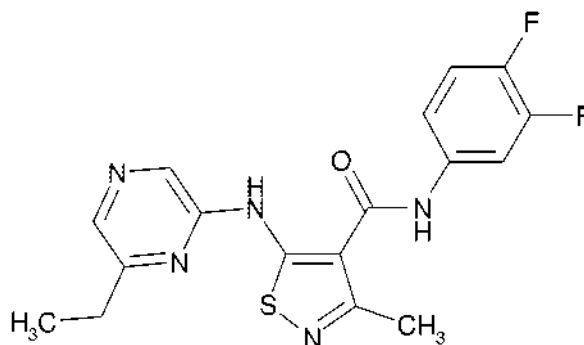
5-({4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoyl]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N-metilpirazin-2-carboxamida



Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (150 mg, 0,56 mmol, 1,5 equiv.), 5-cloro-N-metilpirazin-2-carboxamida [**Intermedio 9**] (83 mg, 0,37 mmol, 1,0 equiv.) y fosfato de potasio (102 mg, 0,48 mmol, 1,3 equiv.) en 3 ml de *terc*-butanol se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron tris(dibencilidenaetona)-dipaladio(0) (10 mg, 0,01 mmol, 0,03 equiv.) y di-*terc*-butil[3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-tri(propan-2-il)bifenil-2-il]fosfano [n.º de reg. CAS: 857356-94-6] (13 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 100 °C durante la noche. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío y el material en bruto se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano → hexano/acetato de etilo 2/1 → acetato de etilo). Ninguna de las fracciones aisladas contenía el producto. La columna se lavó con etanol para dar el compuesto del título con aproximadamente 70 % de pureza después de la retirada del disolvente. La purificación final se llevó a cabo por cristalización con diclorometano/metanol para dar 92 mg (40 % del rendimiento teórico) del compuesto del título después de la filtración y el secado.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,11 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 403 [M-H]<sup>-</sup>.RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,80 (d, 3H), 7,37-7,51 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,60 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,87 (s, 1H), 10,54 (s a, 1H), 11,29 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.**Ejemplo 76**

N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(6-etilpirazin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida



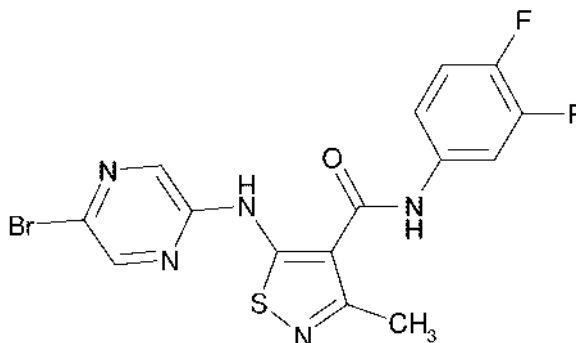
Una mezcla de 5-[(6-cloropirazin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Ejemplo 71**] (1,00 g, 2,62 mmol, 1,0 equiv.), complejo trivinilboroxina-piridina [n.º de reg. CAS: 95 010-17-6] (423 mg, 2,62 mmol, 1,0 equiv.), carbonato de potasio (1,09 g, 7,86 mmol, 3,0 equiv.), DavePhos (103 mg, 0,26 mmol, 0,1 equiv.) y acetato de paladio (II) (29 mg, 0,13 mmol, 0,05 equiv.) se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y 15 ml de agua. Después, el recipiente de reacción se lavó abundantemente con argón y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h a temperatura de reflujo. Se agregaron acetato de paladio (II), DavePhos y complejo trivinilboroxina-piridina en la cantidad mencionada anteriormente y se continuó la agitación durante otras 5 h a temperatura de reflujo. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La separación de fases se llevó a cabo usando un filtro Whatman y los componentes volátiles de la fase orgánica se retiraron al vacío. El material en bruto se diluyó con diclorometano y el sólido resultante se aisló para dar 380 mg (35 % del rendimiento teórico) de N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-5-[(6-vinilpirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida. Las aguas madre restantes se concentraron usando un evaporador rotativo y se purificó por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano/acetato de etilo 9/1 → hexano/acetato de etilo 1/1) para dar otros 340 mg (30 % del rendimiento teórico) de N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-5-[(6-vinilpirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida. La N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-5-[(6-vinilpirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida (110 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.) observada de esta

manera se disolvió en 10 ml metanol y se agregó paladio sobre carbono (10 %, ~30 mg). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno (globo, 1 atm). Después de agitar durante 4 h a ta, el catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite. Después de lavar con etanol los componentes volátiles se retiraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo / ácido fórmico 0,1 %, 15/85 → 55/45) para dar 35 mg (31 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

- 5 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,29 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 374 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,35 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,82 (q, 2H), 7,37-7,51 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 10,91 (s, 1H).

### Ejemplo 77

- 10 5-[(5-Bromopirazin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

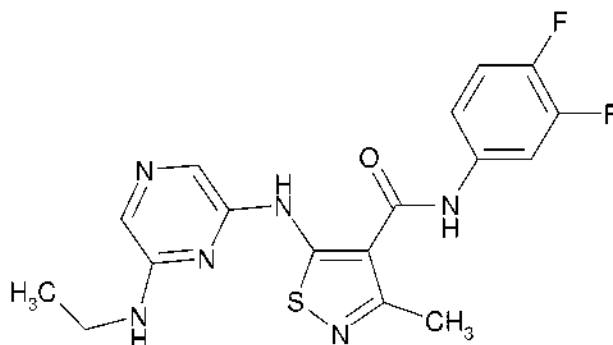


Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (1,00 g, 3,71 mmol, 1,0 equiv.), 2,5-dibromopirazina [n.º de reg. CAS: 23229-26-7] (883 mg, 3,71 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (2,78 g, 8,54 mmol, 2,3 equiv.) en 35 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un recipiente de reacción y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (83 mg, 0,37 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (215 mg, 0,37 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 110 °C (baño de aceite) durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano/metanol (5/1) y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera. Las fases se separaron usando un filtro Whatman. La purificación se llevó a cabo por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano → hexano/acetato de etilo 2/1 → acetato de etilo) dando 312 mg (19 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

- 15  
 20 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,33 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 426 [M]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,43 (s, 3H), 7,37-7,52 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 10,47 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).

### Ejemplo 78

- 25 N-(3,4-Difluorofenil)-5-[[6-(etilamino)pirazin-2-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

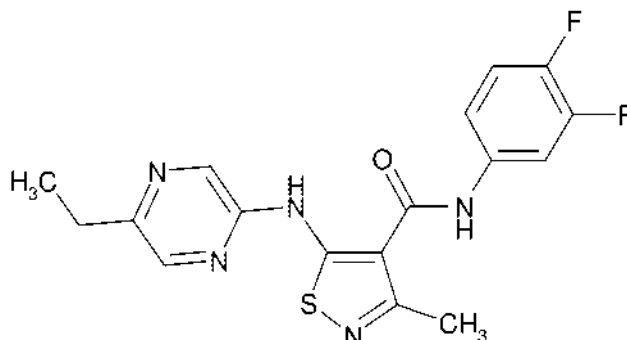


Una mezcla de 5-[[6-cloropirazin-2-il]amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Ejemplo 71**] (100 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de etilamina [n.º de reg. CAS: 557-66-4] (214 mg, 2,62 mmol, 10,0 equiv.) y DIPEA (0,43 ml, 2,62 mmol, 10,0 equiv.) en 2,5 ml de 2-butanol se colocó en un vial para microondas que se lavó abundantemente con argón. La mezcla de reacción se calentó a 170 °C durante 5 h en un horno de microondas en modo simple. Al enfriarse, los componentes volátiles se retiraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (columna: Chromatorex C18, eluyente: acetonitrilo / ácido fórmico 0,1 %, 30/70 → 70/30) para dar 10 mg (10 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

- 30  
 35 UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,20 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 389 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,22 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,36-7,49 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,92 (m, 1H), 10,31 (s a, 1H), 10,42 (s a, 1H).

**Ejemplo 79**

N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(5-etilpirazin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida

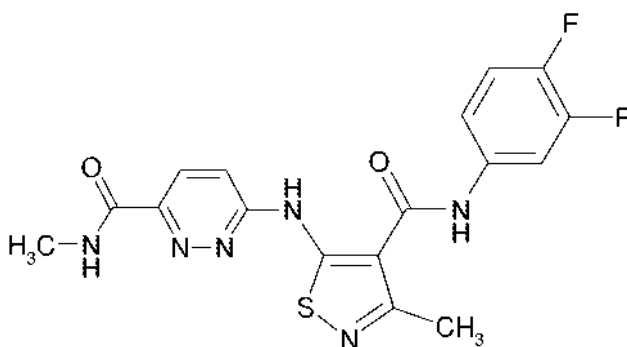


Una mezcla de 5-[(5-bromopirazin-2-il)amino]-N-(3,4- difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [Ejemplo 77] (225 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv.), complejo 2,4,6- trivinilboroxina-piridina [n.º de reg. CAS: 95010-17-6] (127 mg, 0,53 mmol, 1,0 equiv.), DavePhos (21 mg, 0,53 mmol, 0,1 equiv.), acetato de paladio (II) (5,9 mg, 0,26 mmol, 0,05 equiv.) y carbonato de potasio (219 mg, 1,58 mmol, 3,0 equiv.) en 4,3 ml de acetonitrilo se colocó en un recipiente de reacción y se lavó abundantemente con argón. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 150 °C en un horno de microondas en modo simple durante 2 h. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Las fases se separaron usando un filtro Whatman. La purificación se llevó a cabo por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: hexano → hexano/acetato de etilo 2/1) para dar 39 mg (18 % del rendimiento teórico) de N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-5-[(5-vinilpirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida. Una mezcla de muestras de N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-5-[(5-vinilpirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida de experimentos repetidos (80 mg, 167 µ, 1,0 equiv., 78 % de pureza) se disolvió en 6 ml etanol y se agregó óxido de platino(IV) (7 mg, 31 µ). La mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de hidrógeno (globo, 1 atm). Después de agitar durante 72 h a ta, el catalizador se retiró mediante filtración a través de Celite. Después de lavar con etanol los componentes volátiles se retiraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (Procedimiento A) para dar 8 mg (13 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,31 min; EM (ESI<sub>pos</sub>): m/z = 376 [M+H]<sup>+</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,43 (s,3H), 2,73 (q, 2H), 7, 36-7, 52 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 10,83 (s, 1H).

**Ejemplo 80**

6-({4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoyl]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N-metilpiridazin-3-carboxamida

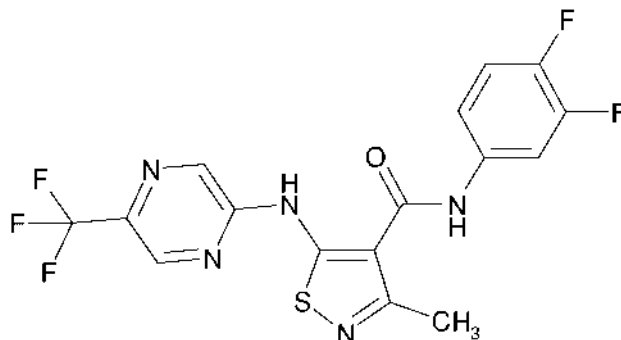


Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [Intermedio 3] (113 mg, 0,42 mmol, 1,0 equiv.), 6-bromo-N-metilpiridazin-3-carboxamida [Intermedio 10] (91 mg, 0,42 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (316 mg, 0,97 mmol, 2,3 equiv.) en 4,1 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas que se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (9,5 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (24 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). A continuación, el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante 2,5 h. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano/isopropanol (4/1) y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol (4/1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. Los componentes volátiles de la fase orgánica se retiraron al vacío. El material en bruto se disolvió en metanol y se agregó diclorometano para iniciar la cristalización bajo enfriamiento con hielo. El precipitado observado se aisló mediante filtración y se secó en alto vacío para dar 90 mg (52 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,08 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 403 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 9,09 (m, 1H), 10,50 (s a, 1H), 11,08 (s a, 1H).

### Ejemplo 81

5 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

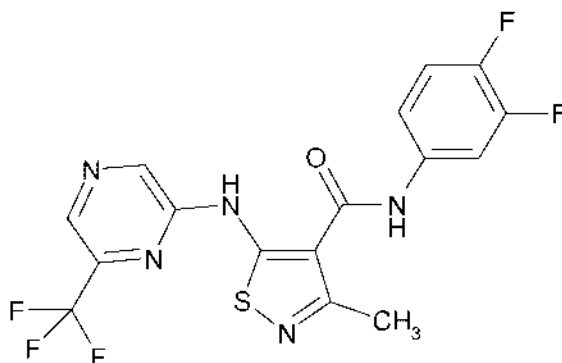


Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (100 mg, 0,37 mmol, 1,0 equiv.), 2-bromo-5-(trifluorometil)pirazina [n.º de reg. CAS: 1196152-38-1] (105 mg, 0,45 mmol, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (242 mg, 0,74 mmol, 2,0 equiv.) en 4,0 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas que se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (8 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (21 mg, 0,04 mmol, 0,1 equiv.). A continuación, el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante 4 h. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. Los componentes volátiles de la fase orgánica se retiraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (Procedimiento A) para dar 36 mg (22 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,36 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 414 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 2,46 (s, 3H), 7,34-7,54 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 11,46 (s, 1H).

### Ejemplo 82

20 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida

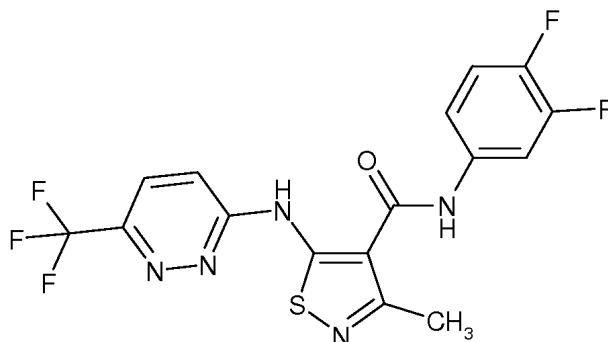


Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (120 mg, 0,45 mmol, 1,0 equiv.), 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina [n.º de reg. CAS: 14149294-6] (187 mg, 0,67 mmol, 1,5 equiv.) y carbonato de cesio (290 mg, 0,89 mmol, 2,0 equiv.) en 4,9 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas que se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (10 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (26 mg, 0,05 mmol, 0,1 equiv.). A continuación, el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante 5 h. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. Los componentes volátiles de la fase orgánica se retiraron al vacío. La purificación se llevó a cabo por HPLC preparativa (Procedimiento A) para dar 87 mg (47 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,32 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 414 [M-H]<sup>-</sup>.  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,38-7,52 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 11,42 (s, 1H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.

**Ejemplo 83**

N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



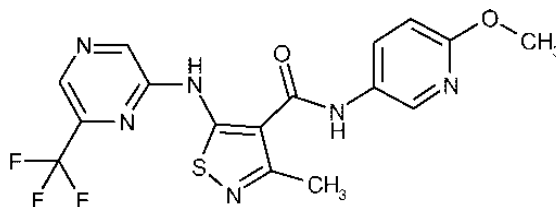
Una mezcla de 5-amino-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 3**] (200 mg, 0,74 mmol, 1,0 equiv.), 3-cloro-6-(trifluorometil)-piridazina [n.º de reg. CAS: 258506-68-2] (135 mg, 0,74 mmol, 1,1 equiv.) y carbonato de cesio (557 mg, 1,71 mmol, 2,3 equiv.) en 7,4 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas que se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (17 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (43 mg, 0,07 mmol, 0,1 equiv.). A continuación, el vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante 6 h. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano/isopropanol (4/1) y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y las fases se separaron usando un filtro Whatman. Los componentes volátiles de la fase orgánica se retiraron hasta un volumen de 3-5 ml. El precipitado observado se aisló mediante filtración para dar 209 mg (64 % del rendimiento teórico) del compuesto del título después del secado en alto vacío.

UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,27 min; EM (El<sub>neg</sub>): m/z = 414 [M H]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 7,38-7,51 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 10,55 (s a, 1H), 11,23 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.

**Ejemplo 84**

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



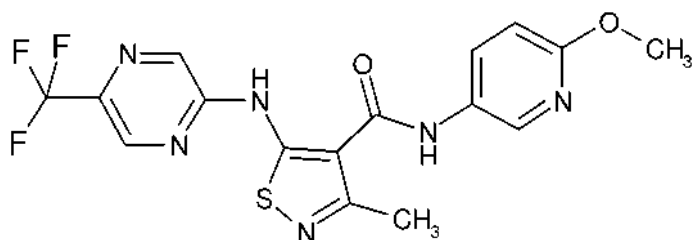
Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (100 mg, 0,38 mmol, 1,2 equiv.), 2-yodo-6-(trifluorometil)pirazina [n.º de reg. CAS: 14149294-6] (86 mg, 0,31 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (236 mg, 0,73 mmol, 2,3 equiv.) en 3 ml de dioxano/DMF (5/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. La purificación de este material en bruto se llevó a cabo por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: diclorometano → diclorometano/etanol 100:0/97:3/94:6). Los componentes volátiles de las fracciones recogidas se retiraron al vacío. La purificación final se llevó a cabo por HPLC preparativa (Procedimiento A) para dar 47 mg (33 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,79 min; EM (El<sub>pos</sub>): m/z = 411 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3,84 (s, 3 H), 6,86 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 9,00 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H), 11,40 (s, 1 H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.

**Ejemplo 85**

N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida



5 Una mezcla de 5-amino-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida [**Intermedio 2**] (100 mg, 0,38 mmol, 1,2 equiv.), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina [n.º de reg. CAS: 79955787-2] (58 mg, 0,32 mmol, 1,0 equiv.) y carbonato de cesio (236 mg, 0,73 mmol, 2,3 equiv.) en 3 ml de dioxano/DMF (5/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y Xantphos (18 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. La purificación de este material en bruto se llevó a cabo por MPLC preparativa (Biotage Isolera; cartucho SNAP de 25 g: diclorometano → diclorometano/etanol 100:0/97:3/94:6) para dar 125 mg (87 % del rendimiento teórico) del compuesto del título.

10 UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,81 min; EM (El<sub>pos</sub>): m/z = 411 [M+H]<sup>+</sup>.  
 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 3,84 (s, 3 H), 6,87 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,53 (s a, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H), 11,46 (s a, 1 H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.

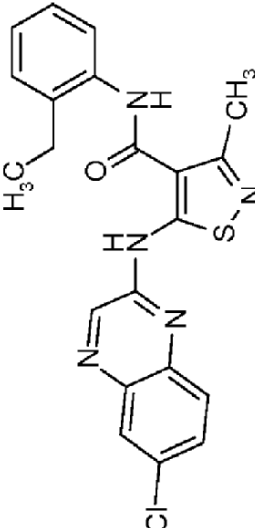
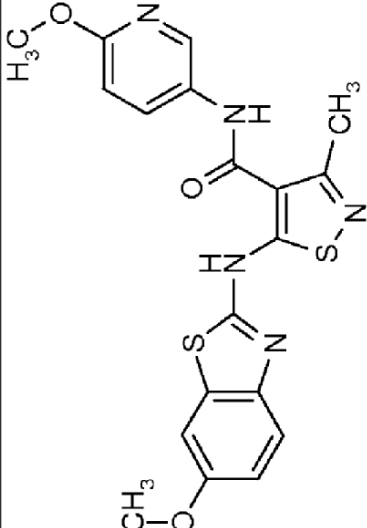
Los compuestos enumerados en la Tabla A se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación a partir de los materiales de partida nombrados en adelante como SM1 y SM2. Una reacción típica usualmente se llevó a cabo en una escala de 0,5 mmol:

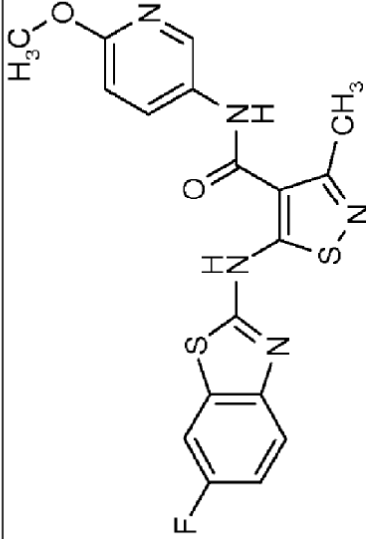
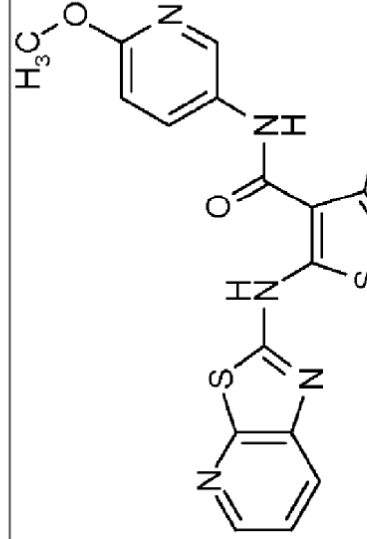
20 Una mezcla de SM1 (0,5 mmol, 1,0 equiv.), SM2 (0,8-1,2 equiv.) y carbonato de cesio (2,3 equiv.) en ~5,5 ml de dioxano/DMF (7/1) se colocó en un vial para microondas y se lavó abundantemente con argón. Después, se agregaron acetato de paladio (II) (0,1 equiv.) y Xantphos (0,1 equiv.). El vial se tapó y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura del sistema de 110 °C durante la noche. Al enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. Después de la filtración a través de Celite, la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El producto en bruto usualmente se purificó por HPLC preparativa o por cristalización desde un disolvente adecuado.

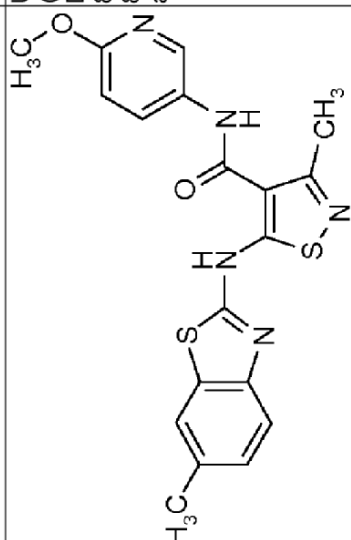
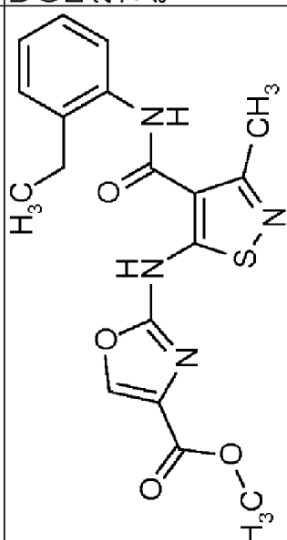
25

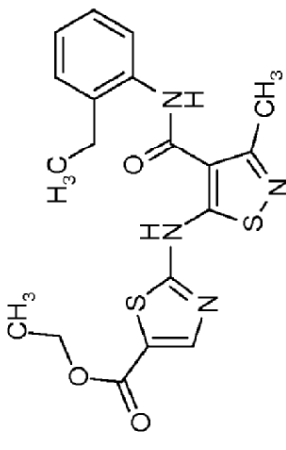
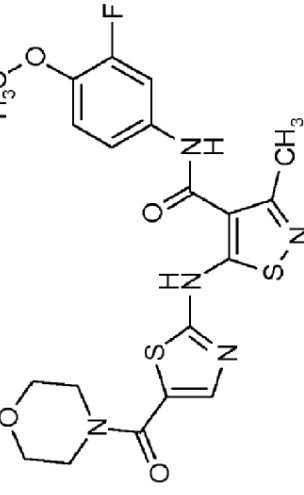


Tabla A

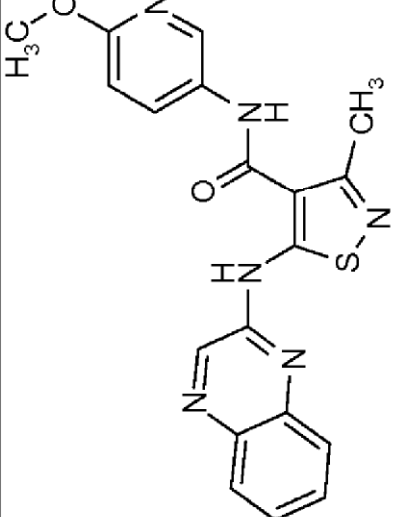
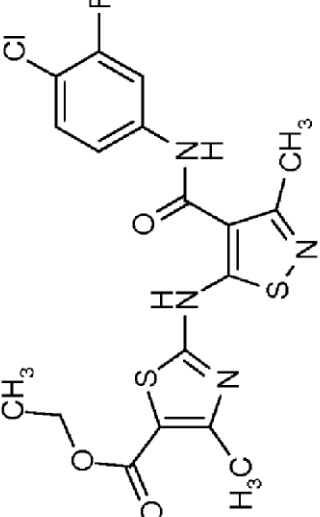
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 86</p> <p>SM1: Intermedio 1</p> <p>SM2: 2,6-dicloro-quinoxalina [n.º de reg. CAS: 1867-97-1]</p>	 <p>5-[(6-Cloroquinolin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 19 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,56 min; EM (El<sup>neg</sup>): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,17 (m, 3H), 2,56-2,77 (m, 5H), 7,09-7,33 (m, 3H), 7,56 (s a, 1H), 7,96-8,08 (m, 2H), 9,08 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 11,38 (s a, 1H), 1xH no asignado.</p>
<p>Ejemplo 87</p> <p>SM1: Intermedio 2</p> <p>SM2: 2-cloro-6-metoxi-1,3-benzotiazol [n.º de reg. CAS: 2605-14-3]</p>	 <p>5-[(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 3 %</p>	<p>ES<sup>pos</sup>: m/z = 428 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 3,76 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,02 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 10,34 (s a, 1H), 11,67 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.</p>

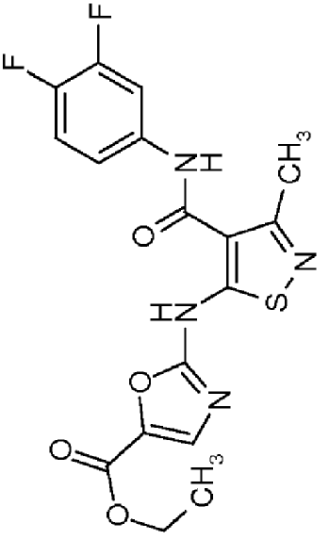
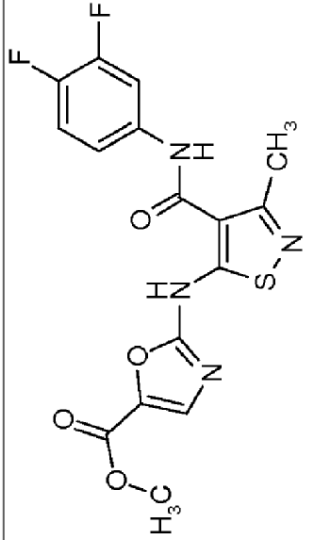
(continuación)		
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 88</p> <p>SM1: Intermedio 2</p> <p>SM2: 2-cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol [n.º de reg. CAS: 3 9 974-6]</p>	 <p>5-[(6-Fluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-yl)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 32 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,34 min; EM (EI<sup>neg</sup>): m/z = 414 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 3,81 (s, 3H), 6,83 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,52-7,83 (m, 2H), 8,01 (dd, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H), 11,82 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.</p>
<p>Ejemplo 89</p> <p>SM1: Intermedio 2</p> <p>SM2: 2-cloro[1,3]-tiazolo[5,4-b]piridina [n.º de reg. CAS: 91524-96-8]</p>	 <p>N-(6-Metoxipiridin-3-yl)-3-metil-5-((1,3)tiazolo[5,4-b]piridin-2-ylamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 11 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,13 min; EM (EI<sup>neg</sup>): m/z = 397 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,97-8,10 (m, 2H), 8,33 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 10,41 (s a, 1H), 12,01 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.</p>

(continuación)		
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 90</p> <p>SM1: Intermedio 2</p> <p>SM2: 2-cloro-6-metil-1,3- benzotiazol [n.º de reg. CAS: 350774-26-4]</p>	 <p>N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida, 5 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,41 min; EM (E<sub>l neg</sub>): m/z = 410 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 2,38 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,84 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,33 (s a, 1H), 11,72 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> cubierto por señal de disolvente.</p>
<p>Ejemplo 91</p> <p>SM1: Intermedio 1</p> <p>SM2: 2-cloro-1,3- oxazol-4-carboxilato de metilo [n.º de reg. CAS: 934236-35-8]</p>	 <p>2-({4-[(2-etilfenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-illamino)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo, 5 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,31 min; EM (E<sub>l neg</sub>): m/z = 385 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,21 (t, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,80 (q, 2H), 3,80 (s, 3H), 7,01 (t, 1H), 7,16 (dt, 1H), 7,21 (dd, 1H), 8,25 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 11,69 (s a, 1H), 1H no asignado.</p>

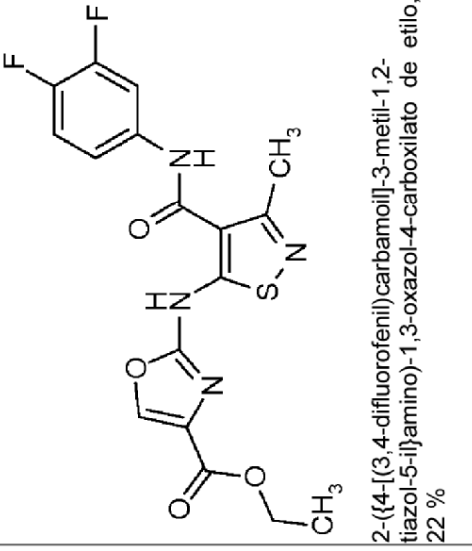
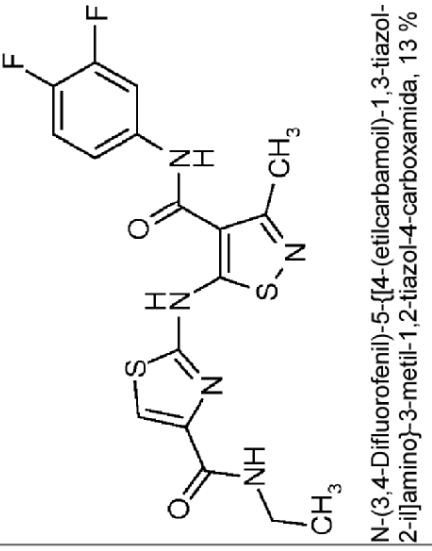
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico (continuación)	Datos analíticos
<p>Ejemplo 92</p> <p>SM1: Intermedio 1</p> <p>SM2: 2-bromo-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 41731-833]</p>	 <p>2-((4-[(2-ethylfenil)-carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-ilamino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, 26 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,49 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 415 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,15-1,31 (m, 6H), 2,56-2,83 (m, 5H), 4,24 (q, 2H), 7,06 (s a, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 8,098,41 (m, 2H), 11,73 (s a, 1H), 1xH no asignado.</p>
<p>Ejemplo 93</p> <p>SM1: Intermedio 5</p> <p>SM2: Intermedio 11</p>	 <p>N-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-5-[[5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida, 12 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,70 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 476 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 3,58-3,70 (m, 8H), 3,82 (s, 3H), 7,16 (t, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 10,31 (s a, 1H), 11,77 (s a, 1H), 1xCH3 no asignado.</p>

(continuación)

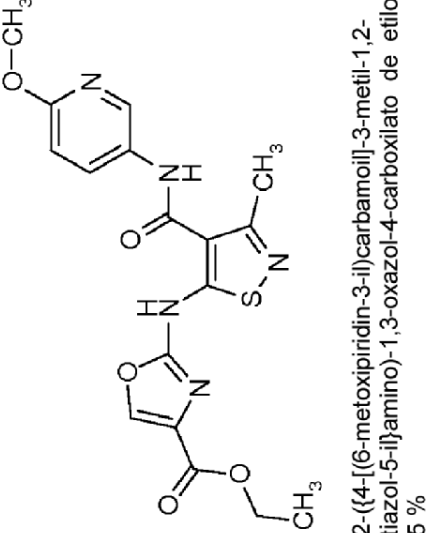
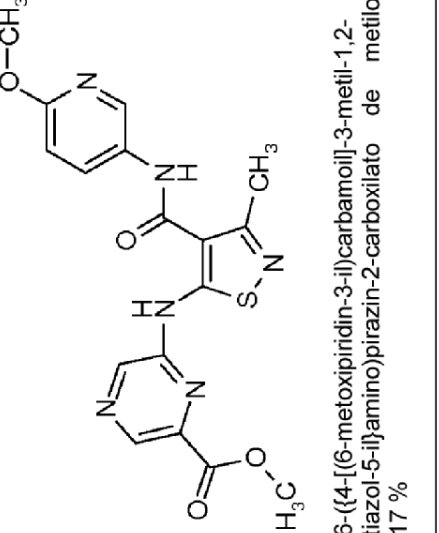
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 94</p> <p>SM1: Intermedio 2</p> <p>SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]</p>	 <p>N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 59 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,19 min; EM (EI<sup>neg</sup>): m/z = 391 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 3,84 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,09 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,36 (s a, 1H), 11,37 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.</p>
<p>Ejemplo 95</p> <p>SM1: Intermedio 4</p> <p>SM2: 2-cloro-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 7238-62-2]</p>	 <p>2 - ( {4-[4-cloro-3-fluorofenil]carbamoyl}-3-metil-1,2-tiazol-5-ilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo, 4 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,57 min; EM (EI<sup>neg</sup>): m/z = 453 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,27 (t, 3H), 2,59 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 10,66 (s a, 1H), 11,87 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.</p>

(continuación)		
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 96</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 86259947-1]</p>	 <p>2-((4-((3,4-difluorofenil)carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo, 16 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,31 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 407 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,28 (t, 3H), 4,28 (q, 2H), 7,287,52 (m, 2H), 7,93 (ddd, 1H), 8,08 (s a, 1H), 11,28 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> y 1H no asignado.</p>
<p>Ejemplo 97</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: 2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo [n.º de reg. CAS: 934236-41-6]</p>	 <p>2-((4-((3,4-difluorofenil)carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-1,3-oxazol-5-carboxilato de metilo, 46 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,26 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 393 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 3,76 (s, 3H), 7,13 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,00 (ddd, 1H), 12,67 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> y 1H no asignado.</p>

(continuación)

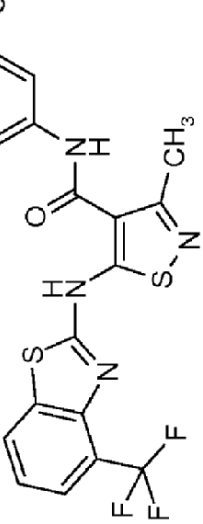
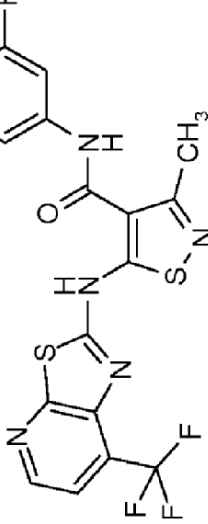
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 98</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: 2-cloro-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 46008118-9]</p>	 <p>2-{{[4-(3,4-difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino}-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo, 22 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,34 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 407 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,29 (t, 3H), 2,52 (s, 3H), 4,26 (q, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,98 (ddd, 1H), 8,26 (s, 1H), 12,39 (s a, 1H), 1H no asignado.</p>
<p>Ejemplo 99</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: Intermedio 12</p>	 <p>N-(3,4-Difluorofenil)-5-[[4-(etilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 13 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,20 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 422 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,16 (t, 3H), 3,34 (m, 2H), 7,137,50 (m, 3H), 7,55 (s a, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,71 (s a, 1H), 12,88 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.</p>

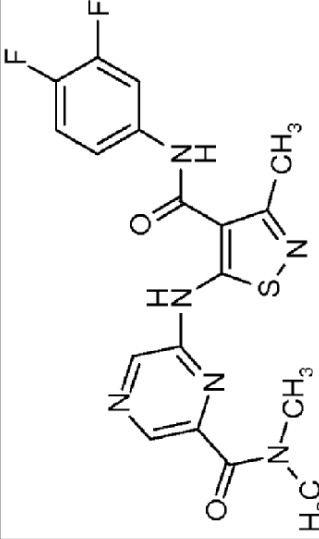
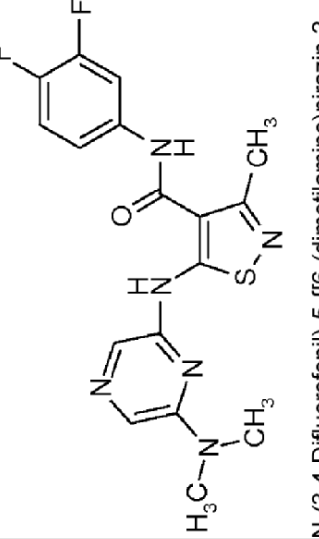
(continuación)

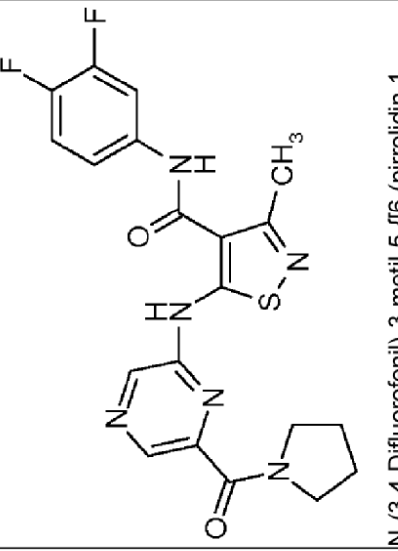
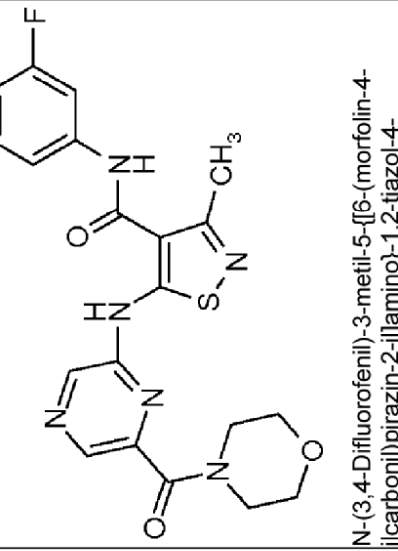
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 100</p> <p>SM1: Intermedio 2</p> <p>SM2: 2-cloro-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo [n.º de reg. CAS: 46008118-9]</p>	 <p>2-((4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo, 5 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1, 15 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 402 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,30 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,29 (q, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 8,41-8,55 (m, 2H), 11,79 (s a, 1H), 1H no asignado.</p>
<p>Ejemplo 101</p> <p>SM1: Intermedio 2</p> <p>SM2: 6-cloropirazin-2-carboxilato de metilo [n.º de reg. CAS: 23611-75-8]</p>	 <p>6-((4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)pirazin-2-carboxilato de metilo, 17 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,99 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 399 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 3,84 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,87 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 11,44 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.</p>

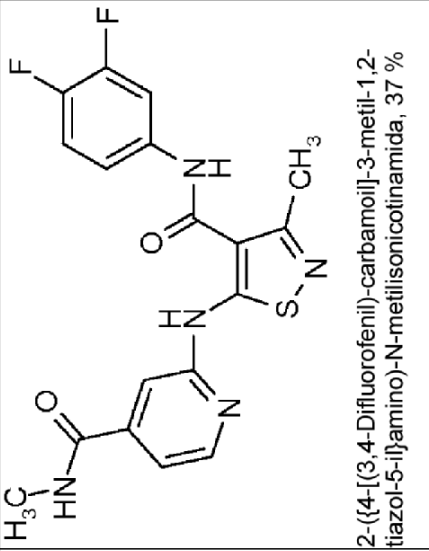
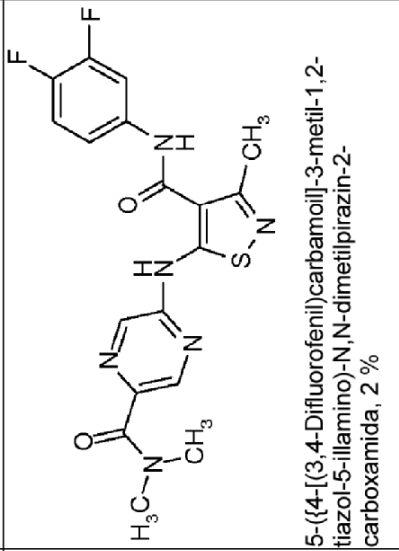


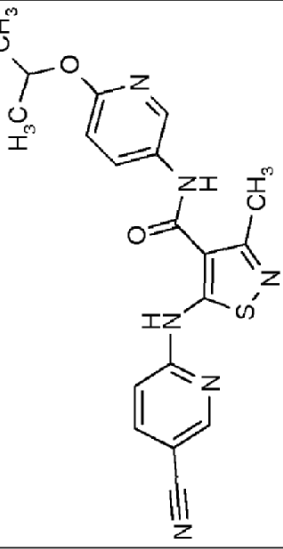
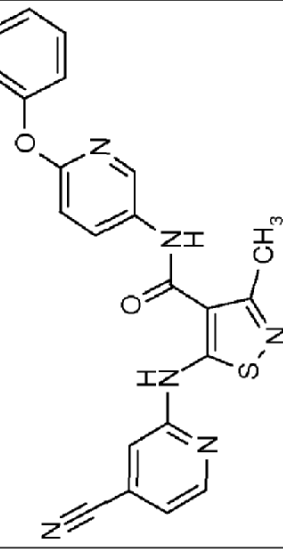
(continuación)

n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 102</p> <p>SM1: Intermedio 7</p> <p>SM2: 2-cloro-4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol [n.º de reg. CAS: 898748-15-7]</p>	 <p>N-(3,4-Diclorofenil)-3-metil-5-[[4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida, 54 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,71 min; EM (EIneg): m/z = 501 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,37 (t, 1H), 7,54-7,67 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,15-8,27 (m, 2H), 10,79 (s a, 1H), 12,13 (s a, 1H), 1xCH<sub>3</sub> no asignado.</p>
<p>Ejemplo 103</p> <p>SM1: Intermedio 4</p> <p>SM2: 2-cloro-7-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridina [por favor véase, L. Zhu, J. Heterocycl. Chem. (2005), 727-730.]</p>	 <p>N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[[7-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida, 42 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,58 min; EM (EIneg): m/z = 486 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 7,40 (d, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 1xCH<sub>3</sub> &amp; 2xH no asignado.</p>

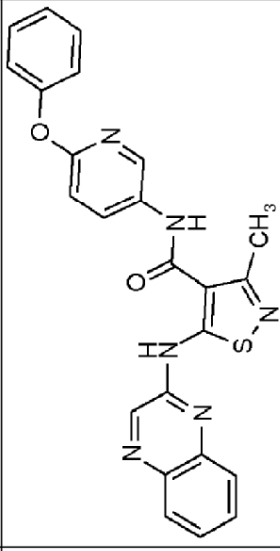
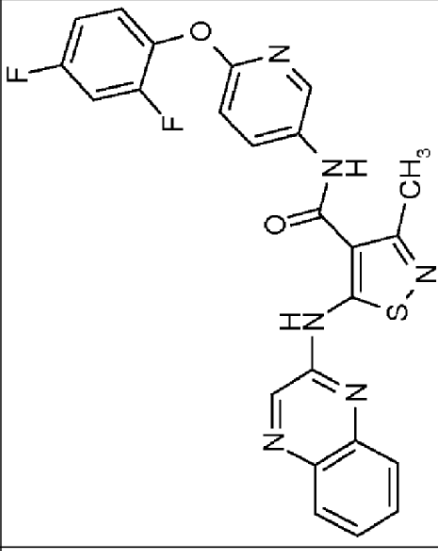
(continuación)		
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 104</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: Intermedio 13</p>	 <p>6-({4-[(3,4-Difluorofenil)-carbamoyl]-3-metil-1,2-tiazol-5-ilamino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida, 37 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,06 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 417 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 11,12 (s, 1H).</p>
<p>Ejemplo 105</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: 6-cloro-N,N-dimetilpirazin-2-amina [n.º de reg. CAS: 898748-15-7]</p>	 <p>N-(3,4-Difluorofenil)-5-[[6-(dimetilamino)pirazin-2-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 25 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,25 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 389 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 2,42 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 7,397,48 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 10,32 (s, 1H), 10,49 (s, 1H).</p>

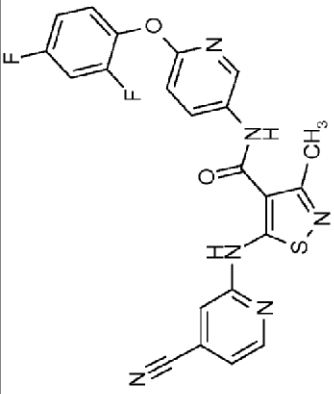
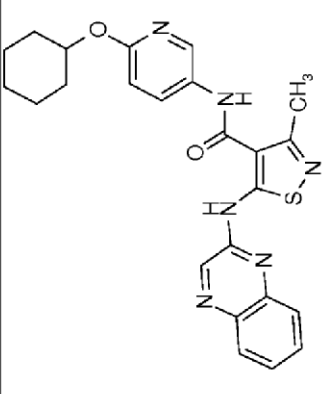
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico (continuación)	Datos analíticos
<p>Ejemplo 106</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: (6-cloropirazin-2-il)(pirrolidin-1-il)-metanona [n.º de reg. CAS: 959241-31-7]</p>	 <p>N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[6-(pirrolidin-1-il)carbonil]pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida, 20 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1, 12 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 443 [M-H]<sup>-</sup>. RMIN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 1,80-1,97 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 3,55 (q, 4H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 11, 11 (s, 1H).</p>
<p>Ejemplo 107</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: (6-cloropirazin-2-il)(morfolin-4-il)-metanona [n.º de reg. CAS: 24079-321]</p>	 <p>N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[6-(morfolin-4-il)carbonil]pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida, 12 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,05 min; EM (EI<sub>neg</sub>): m/z = 459 [M-H]<sup>-</sup>. RMIN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,71 (m, 4H), 7,38-7,51 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).</p>

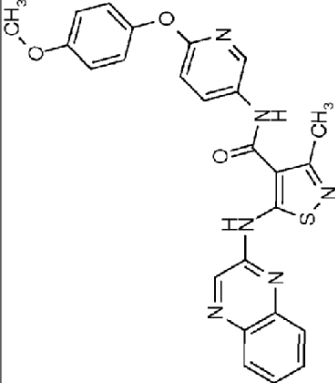
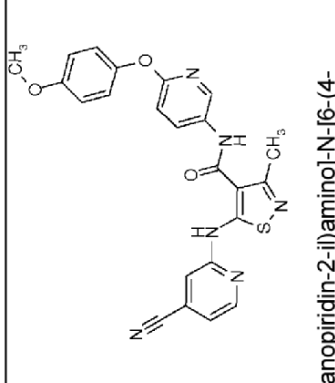
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 108</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: 2-bromo-N-metilisonicotinamida [n.º de reg. CAS: 337536-01-3]</p>	<p></p> <p>2-((4-((3,4-Difluorofenil)-carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-N-metilisonicotinamida, 37 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,08 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 402 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H), 2,78 (d, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,37-7,50 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 10,37 (s, 1H), 10,78 (s, 1H).</p>
<p>Ejemplo 109</p> <p>SM1: Intermedio 3</p> <p>SM2: 5-cloro-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida, véase WO2010/103438 (Pfizer Inc.)</p>	<p></p> <p>5-((4-((3,4-Difluorofenil)carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida, 2 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,10 min; EM (E<sub>neg</sub>): m/z = 417 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d6): δ [ppm] = 2,44 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 7,37-7,53 (m, 2H), 7,95 (dd, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 11,19 (s, 1H).</p>

n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico (continuación)	Datos analíticos
<p>Ejemplo 110</p> <p>SM1: Intermedio 20</p> <p>SM2: 6-cloronicotino nitrilo [n.º de reg. CAS: 33252-28-7]</p>	 <p>5-[(6-isopropoxy-3-yl)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 6 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,24 min; EM (ES)<sub>1(pcs)</sub>: m/z = 395 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 1,27 (d, 6 H), 2,44 (s, 3 H), 5,08 - 5,30 (m, 1 H), 6,77 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 8,48 (d, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 11,08 (s, 1 H).</p>
<p>Ejemplo 111</p> <p>SM1: Intermedio 14</p> <p>SM2: 2-cloroisonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 33252-30-1]</p>	 <p>5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-3-metil-N-(6-fenoxipiridin-3-il)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 21 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,28 min; EM (ES)<sub>1(pcs)</sub>: m/z = 429 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>- d) δ [ppm] = 2,84 (s, 3 H), 7,01 (d, 1 H), 7,13 - 7,21 (m, 3 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,44 (t, 2 H), 7,67 (s, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 11,85 (s, 1 H).</p>

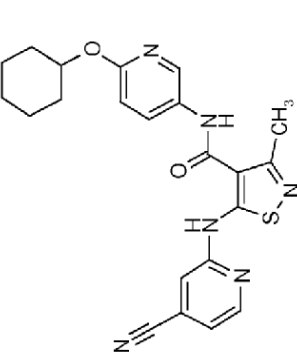
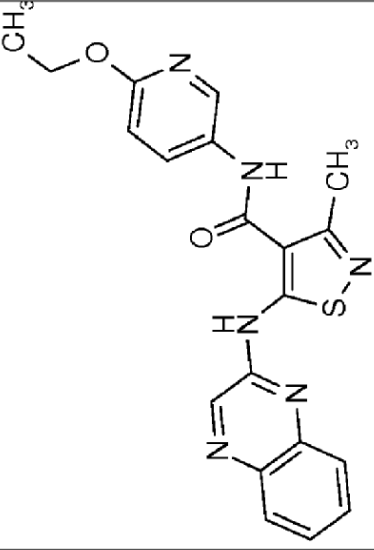
(continuación)

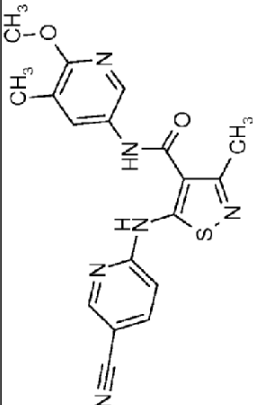
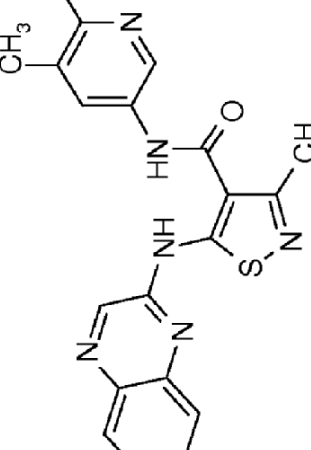
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 112</p> <p>SM1: Intermedio 14</p> <p>SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]</p>	 <p>3-Metil-N-(6-fenoxipiridin-3-il)-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 6 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,35 min; EM (ESI<sup>pos</sup>): m/z = 455 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>-d) δ [ppm] = 2,89 (s, 3 H), 7,03 (d, 1 H), 7,19 (d, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,39 - 7,51 (m, 2 H), 7,57 - 7,74 (m, 2 H), 7,79 (t, 1 H), 7,99 - 8,19 (m, 3 H), 8,30 (d, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,05 (s, 1 H).</p>
<p>Ejemplo 113</p> <p>SM1: Intermedio 15</p> <p>SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]</p>	 <p>N-[6-(2,4-Difluorofenoxi)piridin-3-il]-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 19 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,39 min; EM (ESI<sup>pos</sup>): m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 7,09 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,53 (m, 3 H), 7,62 (s a, 1 H), 7,71 - 7,86 (m, 1 H), 7,90 - 8,05 (m, 2 H), 8,16 - 8,34 (m, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 9,01 (s, 1 H), 10,42 (s a, 1 H), 11,33 (s a, 1 H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.</p>

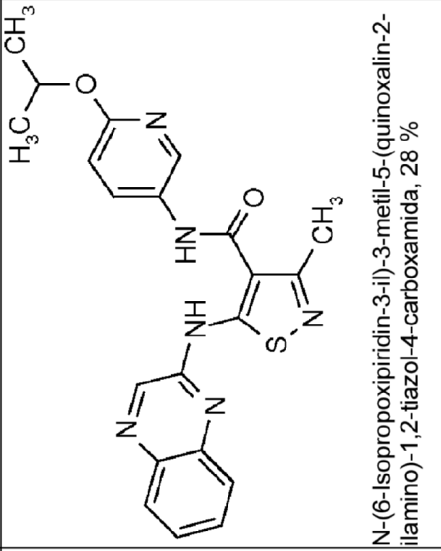
(continuación)		
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 114</p> <p>SM1: Intermedio 15</p> <p>SM2: 2-cloroisonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 33252-30-1]</p>	 <p>5-[[4-(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-[6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 32 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,39 min; EM (ESI<sub>pos</sub>): m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 2,46 (s, 3 H), 7,04 - 7,26 (m, 2 H), 7,26 - 7,51 (m, 3 H), 7,74 (s a, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 8,40 (s a, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 10,31 (s a, 1 H), 10,88 (s a, 1 H).</p>
<p>Ejemplo 115</p> <p>SM1: Intermedio 16</p> <p>SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]</p>	 <p>N-[6-(Ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 11 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 1,31 min; EM (ESI<sub>pos</sub>): m/z = 461 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 1,15 - 1,60 (m, 6 H), 1,62 - 1,82 (m, 2 H), 1,95 (d, 2 H), 4,78 - 5,08 (m, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,89 - 8,11 (m, 2 H), 8,49 (s a, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 10,26 (s a, 1 H), 11,33 (s a, 1 H), 1 NH no detectado, 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.</p>

(continuación)		Datos analíticos
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	
Ejemplo 116 SM1: Intermedio 17 SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]	 <p>N-[6-(4-Metoxifenoxi)piridin-3-il]-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 11 %</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,34 min; EM (ESI <sup>neg</sup> ): m/z = 483 [M-H] <sup>-</sup> . RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ [ppm] = 3,76 (s, 3 H), 6,87 - 7,18 (m, 5 H), 7,63 (d, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,97 (d, 2 H), 8,21 (d, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 9,02 (s, 1 H), 10,42 (s a, 1 H), 11,35 (s a, 1 H), 1xCH <sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.
Ejemplo 117 SM1: Intermedio 17 SM2: 2-cloroisonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 33252-30-1]	 <p>5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]N-[6-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 11 %</p>	UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,85 min; EM (ESI <sup>pos</sup> ): m/z = 459 [M+H] <sup>+</sup> . RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- d <sub>6</sub> ) δ [ppm] = 2,44 (s a, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 6,83 - 7,11 (m, 5 H), 7,36 (d, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 10,29 (s a, 1



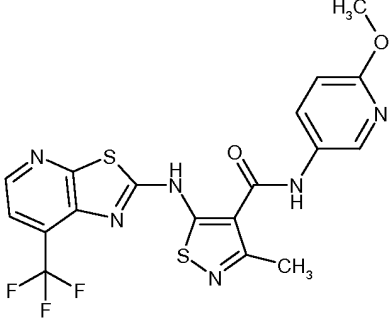
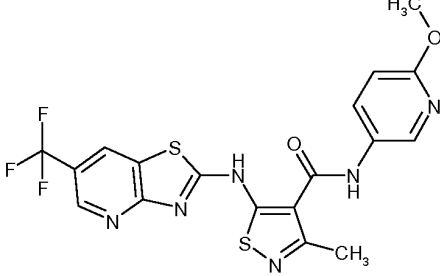
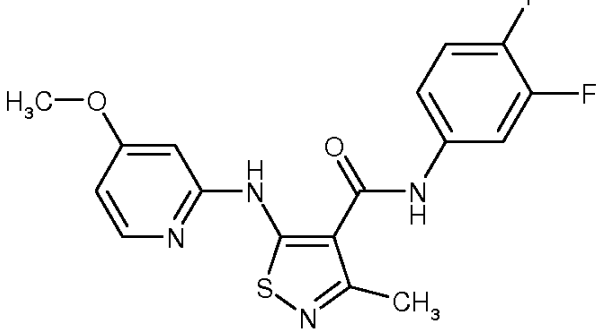
(continuación)		
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 118</p> <p>SM1: Intermedio 16</p> <p>SM2: 2-cloroisonicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 33252-30-1]</p>	 <p>5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 15 %</p>	<p>H), 10,90 (s a, 1 H). UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,44 min; EM (ESI<sub>pos</sub>): m/z = 435 [M+H]<sup>+</sup>. RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [ppm] = 1,15 - 1,31 (m, 1 H), 1,31 - 1,48 (m, 4 H), 1,48 - 1,62 (m, 1 H), 1,72 (dd, 2 H), 1,88 - 2,02 (m, 2 H), 2,46 (s a, 3 H), 4,79 - 5,07 (m, 1 H), 6,78 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,76 (s a, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 8,60 (d, 1 H), 10,13 (s a, 1 H), 10,88 (s a, 1 H).</p>
<p>Ejemplo 119</p> <p>SM1: Intermedio 18</p> <p>SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]</p>	 <p>N-(6-Etoxipiridin-3-il)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 27 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,27 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 405 [M-H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>) δ [ppm] = 1,31 (t, 3 H), 4,28 (q, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 7,56 - 7,70 (m, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,98 (d, 2 H), 8,06 (d, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,27 (s a, 1 H), 11,34 (s a, 1 H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.</p>

n.º de Ejemplo, SM1, SM2	(continuación) Estructura, Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 120</p> <p>SM1: Intermedio 19</p> <p>SM2: 6-cloronicotinonitrilo [n.º de reg. CAS: 33252-28-7]</p>	 <p>5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida, 13 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,20 min; EM (ESI<sub>pos</sub>): m/z = 381 [M+H]<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 2,16 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 7,45 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,04 - 8,19 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,86 (d, 1 H), 10,17 (s a, 1 H), 11,08 (s a, 1 H).</p>
<p>Ejemplo 121</p> <p>SM1: Intermedio 19</p> <p>SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]</p>	 <p>N-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 11 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,29 min; EM (ESI<sub>neg</sub>): m/z = 405 [M-H]<sup>-</sup>; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 2,18 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 7,54 - 7,69 (m, 1 H), 7,69 - 7,87 (m, 1 H), 7,98 (d, 3 H), 8,36 (s a, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 10,21 (s a, 1 H), 11,33 (s a, 1 H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.</p>

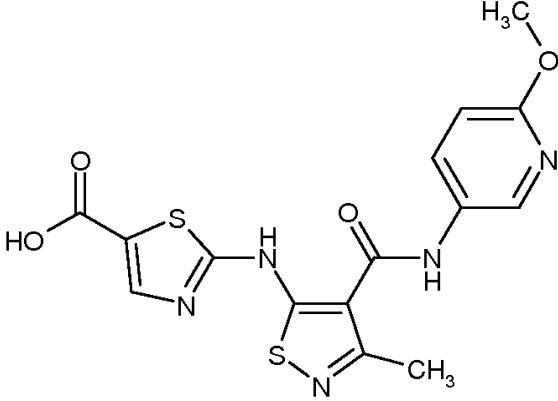
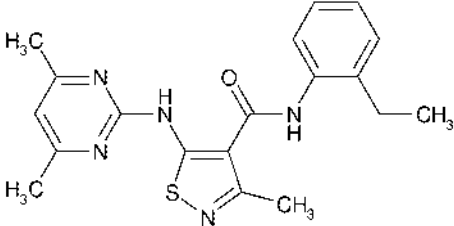
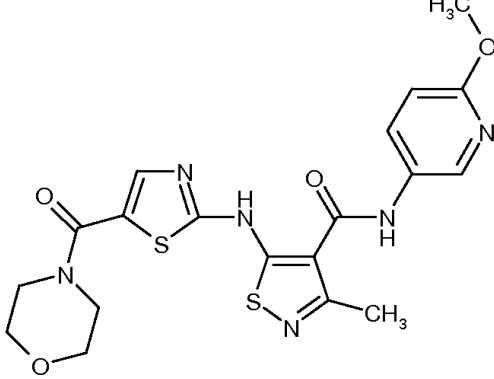
n.º de Ejemplo, SM1, SM2	(continuación) Estructura. Nombre, rendimiento del teórico	Datos analíticos
<p>Ejemplo 122</p> <p>SM1: Intermedio 20</p> <p>SM2: 2-cloroquinoxalina [n.º de reg. CAS: 1448-87-9]</p>	 <p>N-(6-Isopropoxipiridin-3-yl)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida, 28 %</p>	<p>UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,35 min; EM (ESI<sup>pos</sup>): m/z = 421 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ [ppm] = 1,17 - 1,43 (m, 6 H), 5,21 (quin, 1 H), 6,79 (d, 1 H), 7,55 - 7,70 (m, 1 H), 7,78 (t, 1 H), 7,89 - 8,12 (m, 3 H), 8,52 (s a, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 10,26 (s a, 1 H), 11,33 (s a, 1 H), 1xCH<sub>3</sub> oscurecido por señal de disolvente.</p>

Los compuestos enumerados en la Tabla B se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente, usando materiales de partida que se describen anteriormente o son conocidos en la materia.

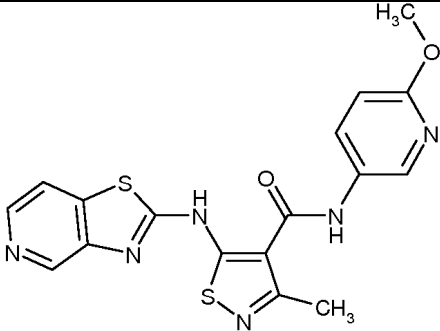
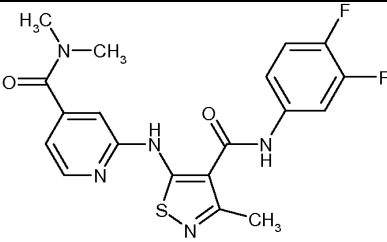
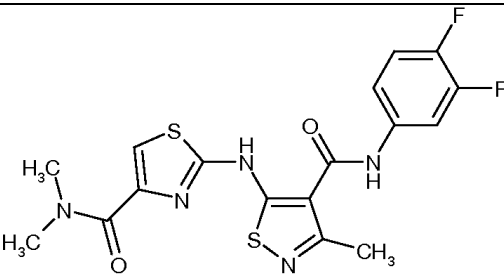
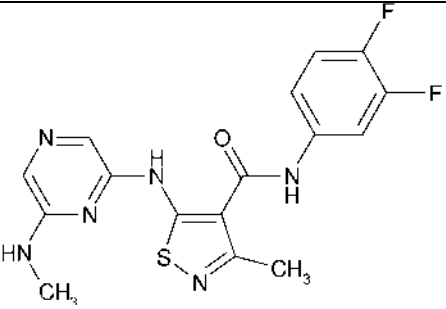
Tabla B

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 123	 <p data-bbox="296 831 1007 887">N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[[7-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,35 min; EM (EIneg): m/z = 465 [M-H].
Ejemplo 124	 <p data-bbox="296 1240 1007 1296">N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[[6-(trifluorometil)-[1,3]tiazolo[4,5-b]piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,30 min; EM (EIneg): m/z = 465 [M-H].
Ejemplo 125	 <p data-bbox="296 1704 1050 1760">N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(4-metoxipiridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,30 min; EM (EIneg): m/z = 375 [M-H].

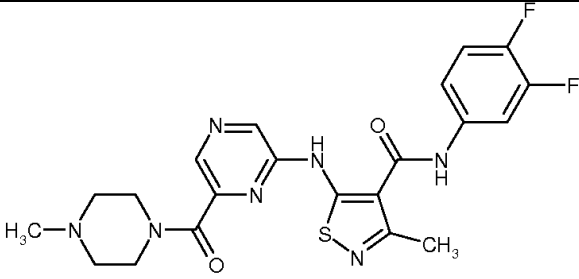
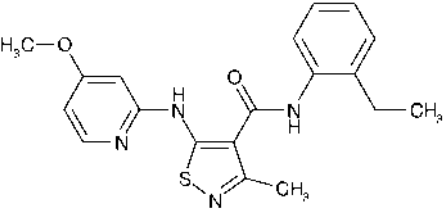
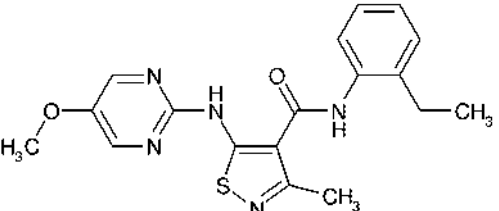
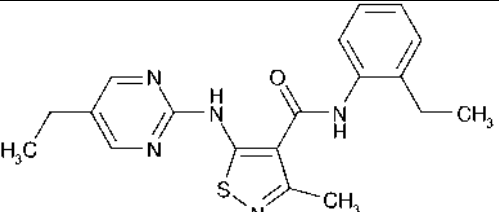
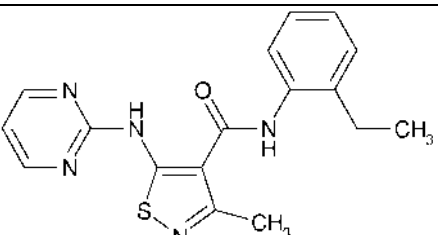
(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 126	 <p>ácido 2-((4-((6-Metoxipiridin-3-il)carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-1,3-tiazol-5-carboxílico</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,93 min; EM (Elneg): m/z = 390 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 127	 <p>5-((4,6-Dimetilpirimidin-2-il)amino)-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; EM (Elneg): m/z = 366 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 128	 <p>N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-((5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il)amino)-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,97 min; EM (Elneg): m/z = 459 [M-H] <sup>-</sup> .

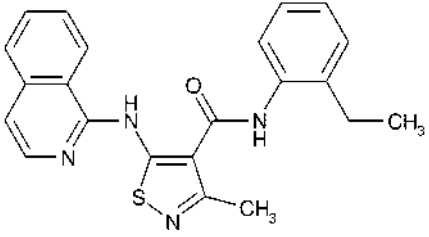
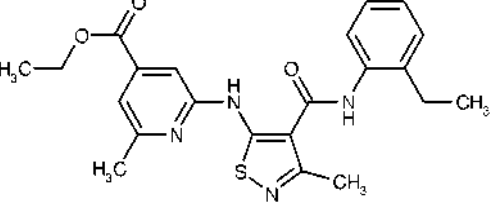
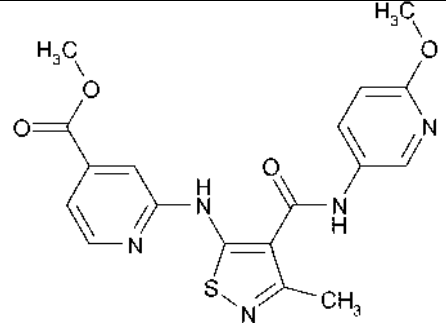
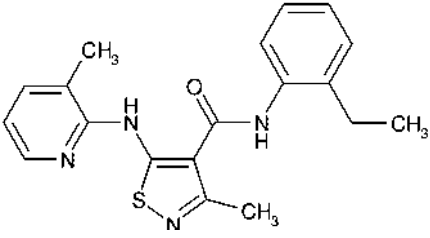
(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 129	 <p data-bbox="300 728 1070 808">N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-([1,3]tiazolo[4,5-c] piridin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,85 min; EM (Elneg): m/z = 397 [M-H].
Ejemplo 130	 <p data-bbox="300 1070 1070 1144">2-((4-[(3,4-Difluorofenil)-carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-N,N-dimetilpiridin-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,11 min; EM (Elneg): m/z = 416 [M-H].
Ejemplo 131	 <p data-bbox="300 1444 1070 1518">N-(3,4-Difluorofenil)-5-[[4-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,16 min; EM (Elneg): m/z = 422 [M-H].
Ejemplo 132	 <p data-bbox="300 1848 1070 1915">N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[[6-(metilamino)pirazin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,13 min; EM (Elneg): m/z = 375 [M-H].

(continuación)

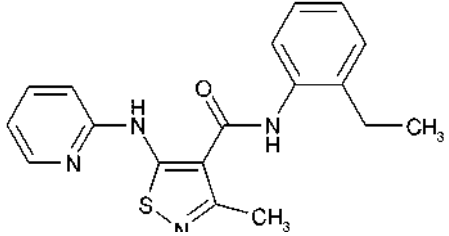
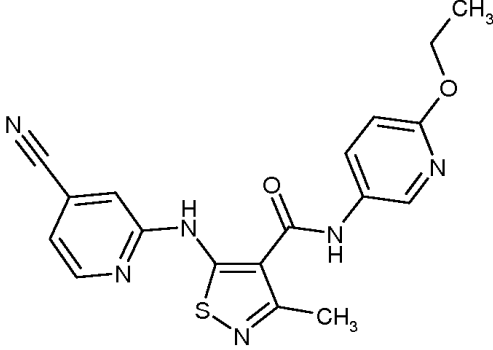
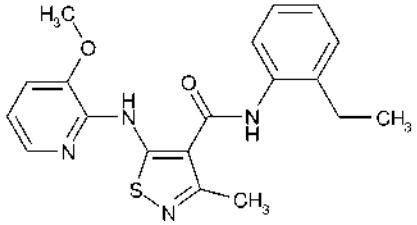
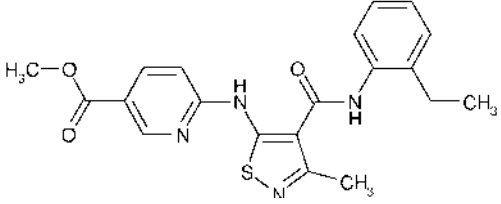
n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 133	 <p data-bbox="300 674 1070 730">N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-((6-[(4-Metilpiperazin-1-il)carbonil]pirazin-2-illamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,86 min; EM (Elneg): m/z = 472 [M-H].
Ejemplo 134	 <p data-bbox="300 987 1070 1043">N-(2-Etilfenil)-5-[(4-metoxi-piridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,38 min; EM (Elneg): m/z = 367 [M-H].
Ejemplo 135	 <p data-bbox="300 1305 1070 1361">N-(2-Etilfenil)-5-[(5-metoxi-pirimidin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,26 min; EM (Elneg): m/z = 368 [M-H].
Ejemplo 136	 <p data-bbox="300 1624 1070 1680">N-(2-Etilfenil)-5-[(5-etilpirimidin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,39 min; EM (Elneg): m/z = 366 [M-H].
Ejemplo 137	 <p data-bbox="300 1964 1070 1998">N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(pirimidin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,25 min; EM (Elneg): m/z = 338 [M-H].

(continuación)

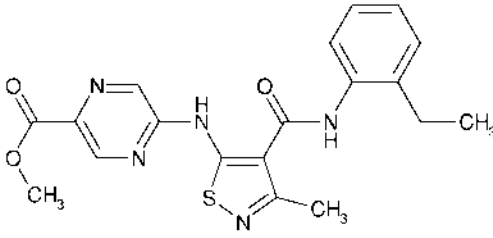
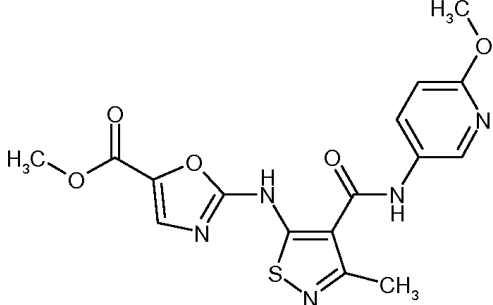
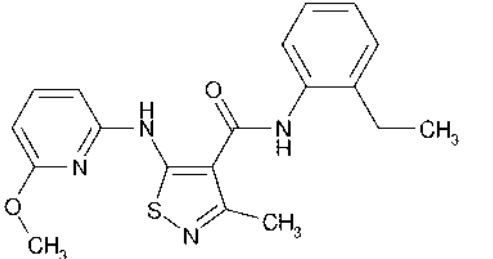
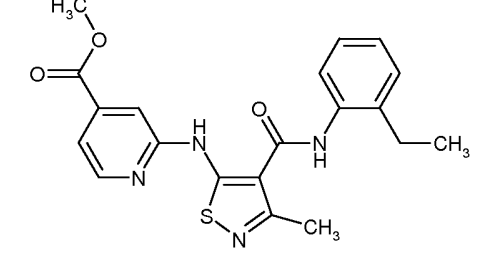
n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 138	 <p>N-(2-Etilfenil)-5-(isoquinolin-1-ilamino)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,58 min; EM (Elneg): m/z = 387 [M-H].
Ejemplo 139	 <p>2-({4-[(2-etilfenil)carbamoi]l-3-metil-1,2-tiazol-5-illamino}-6-metilpiridin-4-carboxilato de etilo</p>	UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,50 min; EM (Elneg): m/z = 423 [M-H].
Ejemplo 140	 <p>2-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoi]l-3-metil-1,2-tiazol-5-illamino}piridin-4-carboxilato de metilo</p>	UPCL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,11 min; EM (Elneg): m/z = 398 [M-H].
Ejemplo 141	 <p>N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(3-metilpiridin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,45 min; EM (Elneg): m/z = 351 [M-H].



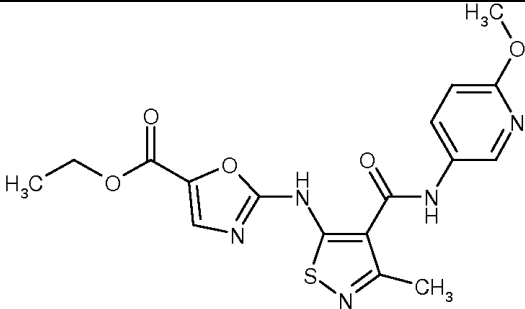
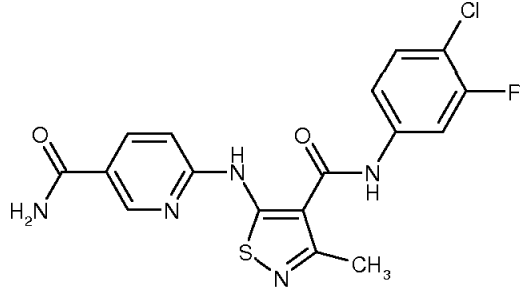
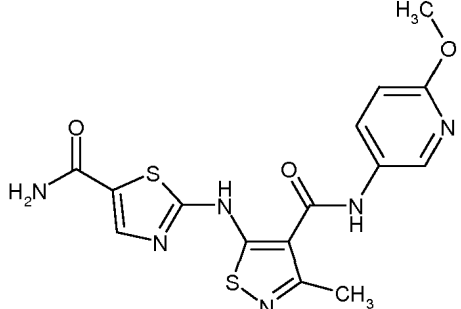
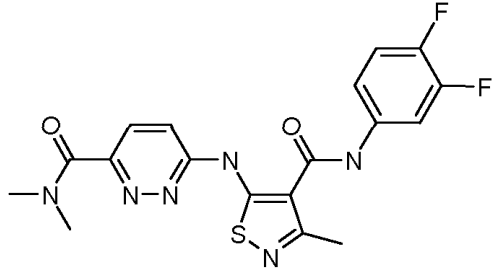
(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 142	 <p>N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(piridin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,35 min; EM (Elneg): m/z = 337 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 143	 <p>5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-etoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,19 min; EM (Elneg): m/z = 379 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 144	 <p>N-(2-Etilfenil)-5-[(3-metoxipiridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,39 min; EM (Elneg): m/z = 367 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 145	 <p>6-({4-[(2-etilfenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)nicotinato de metilo</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,38 min; EM (Elneg): m/z = 395 [M-H] <sup>-</sup> .

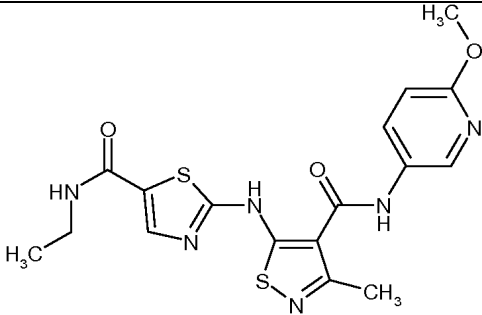
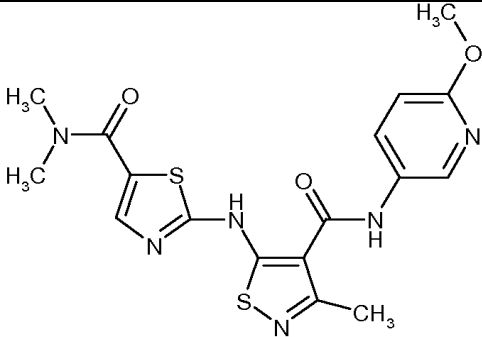
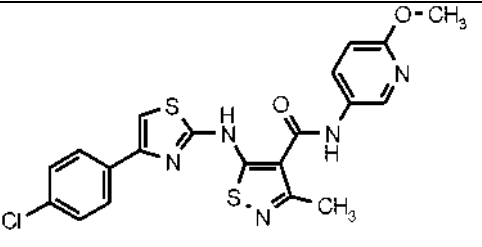
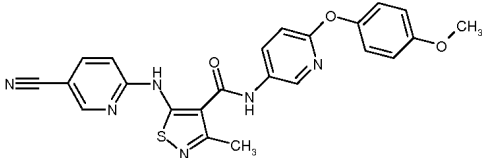
(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 146	 <p>5-((4-((2-ethylphenyl)carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il) amino)pirazin-2-carboxilato de metilo</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,20 min; EM (Elneg): m/z = 396 [M-H].
Ejemplo 147	 <p>2-((4-((6-metoxipiridin-3-il)carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-1,3-oxazol- 5-carboxilato de metilo</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,06 min; EM (Elneg): m/z = 388 [M-H].
Ejemplo 148	 <p>N-(2-Etilfenil)-5-[[6-metoxi- piridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,44 min; EM (Elneg): m/z = 367 [M-H].
Ejemplo 149	 <p>2-((4-((2-etilfenil)carbamoyl)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)isonicotinato de metilo</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,38 min; EM (Elneg): m/z = 395 [M-H].

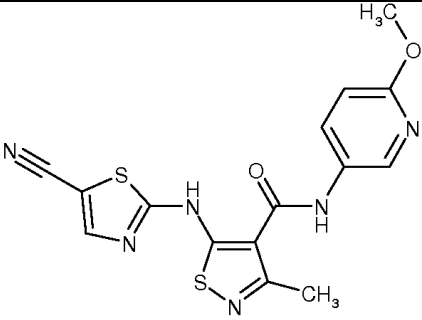
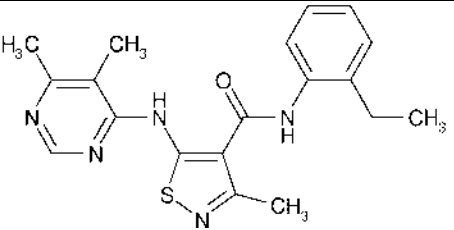
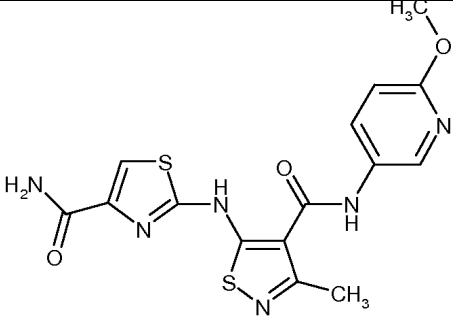
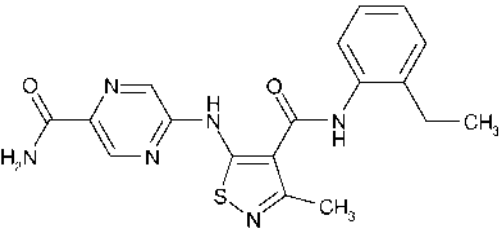
(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 150	 <p data-bbox="300 705 1070 772">2-((4-((6-metoxipiridin-3-il)carbamoiil)-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino)-1,3-oxazol- 5-carboxilato de etilo</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,14 min; EM (Elneg): m/z = 402 [M-H].
Ejemplo 151	 <p data-bbox="300 1097 1070 1164">6-((4-((4-Cloro-3-fluorofenil)- carbamoiil)-3-metil-1,2-tiazol- 5-il)amino)nicotinamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,11 min; EM (Elneg): m/z = 404 [M-H].
Ejemplo 152	 <p data-bbox="300 1512 1070 1579">5-((5-Carbamoiil-1,3-tiazol-2-il)amino)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,59 min; EM (Elneg): m/z = 389 [M-H].
Ejemplo 153	 <p data-bbox="300 1892 1070 1960">6-((4-((3,4-Difluorofenil)-carbamoiil)-3-metil-1,2-tiazol- 5-il)amino)-N,N-dimetilpiridazin-3-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,04 min; EM (Elneg): m/z = 417 [M-H].

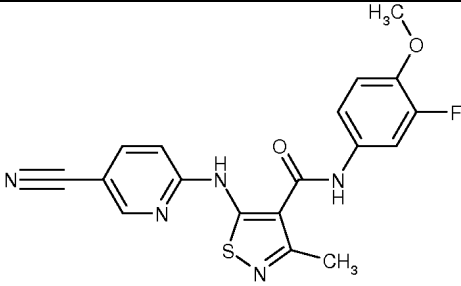
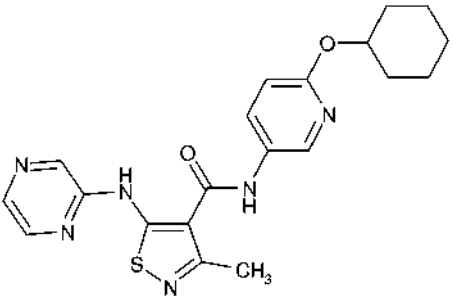
(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 154	 <p data-bbox="300 712 1070 763">5-[[5-(Etilcarbamoyl)-1,3-tiazol-2-il]amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (Elneg): m/z = 417 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 155	 <p data-bbox="300 1149 1070 1200">5-[[5-(Dimetilcarbamoyl)-1,3-tiazol-2-il]amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 0,98 min; EM (Elneg): m/z = 417 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 156	 <p data-bbox="300 1485 1070 1536">5-[[4-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,46 min; EM (Elneg): m/z = 456 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 157	 <p data-bbox="300 1742 1070 1794">5-[[5-(Cianopiridin-2-il)amino]-N-[6-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,82 min; EM (Elneg): m/z = 457 [M-H] <sup>-</sup> .

(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 158	 <p data-bbox="300 712 1029 772">5-[(5-Ciano-1,3-tiazol-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,13 min; EM (Elneg): m/z = 371 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 159	 <p data-bbox="300 1043 1013 1104">5-[(5,6-Dimetilpirimidin-4-il)amino]-N-(2-etilfenil)metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,17 min; EM (Elneg): m/z = 366 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 160	 <p data-bbox="300 1462 1034 1523">5-[(4-Carbamoil-1,3-tiazol-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 2): Tr = 0,63 min; EM (Elneg): m/z = 389 [M-H] <sup>-</sup> .
Ejemplo 161	 <p data-bbox="300 1792 1013 1852">5-[(4-[(2-Etilfenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il)amino]-pirazin-2-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,08 min; EM (Elneg): m/z = 381 [M-H] <sup>-</sup> .

(continuación)

n.º de Ejemplo	Estructura, Nombre	Datos analíticos
Ejemplo 162	 <p data-bbox="300 678 1013 734">5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,21 min; EM (Elneg): m/z = 382 [M-H].
Ejemplo 163	 <p data-bbox="300 1075 1050 1131">N-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3-metil-5-(pirazin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida</p>	UPCL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,34 min; EM (Elneg): m/z = 409 [M-H].

Además, los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención pueden convertirse en cualquier sal como se describe en el presente documento, mediante cualquier procedimiento conocido para los expertos en la materia. De manera similar, cualquier sal de un compuesto de la fórmula (I) de la presente invención puede convertirse en el compuesto libre, mediante cualquier procedimiento conocido para los expertos en la materia.

#### Composiciones farmacéuticas de los compuestos de acuerdo con la invención

Esta invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Estas composiciones pueden usarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inócuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del principio activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del principio activo. Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar. Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

Para administración oral, pueden formularse los compuestos en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y puede preparárselos de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra realización, pueden colocarse los compuestos de esta invención en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes,

tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de la comprimido una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación de la comprimido y a evitar la adhesión del material de la comprimido a las superficies de los colorantes de la comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o cinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las comprimidos y tornarlas más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilén alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsificante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el principio activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservadores. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de origen natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxitilén sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más conservadores, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un conservador, tal como metil y propil paraben, y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionante, y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones parenterales de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxietilén-oxipropileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 25 % en peso de principio activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservadores y amortiguadores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha

formulación preferentemente varía entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado anteriormente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

5 Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

10 Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de origen natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoetanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano.

20 La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

25 También puede administrarse una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal del fármaco. Pueden prepararse estas composiciones mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se funda en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

30 Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención usa dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Pueden usarse dichos parches transdérmicos para obtener una infusión continua o discontinua de los compuestos de acuerdo con la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. n.º 5023252, publicada el 11 de junio de 1991, incorporada en la presente documentación a modo de referencia).

35 Pueden construirse tales parches para lograr una administración continua, pulsátil o basada en la demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

40 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EE.UU. n.º 5011472, publicada el 30 de abril de 1991.

45 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas. Tales ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en la presente documentación a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Part-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

55 Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:



- agentes acidificantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);
- 5 **agentes alcalinizantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);
- adsorbentes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, celulosa en polvo y carbón activado);
- propelentes de aerosol** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de carbono, CCl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>CIC-CCIF<sub>2</sub> y CCIF<sub>3</sub>);
- agentes de desplazamiento aéreo** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, nitrógeno y argón);
- 10 **conservadores antifúngicos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido benzoico, butilparaben, etilparaben, metilparaben, propilparaben, benzoato de sodio);
- conservadores antimicrobianos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);
- 15 **antioxidantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);
- materiales aglutinantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);
- 20 **agentes amortiguadores** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y dihidrato de citrato de sodio);
- agentes de transporte** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);
- 25 **agentes quelantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, edetato disódico y ácido edético);
- colorantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, FD&C Red n.º 3, FD&C Red n.º 20, FD&C Yellow n.º 6, FD&C Blue n.º 2, D&C Green n.º 5, D&C Orange n.º 5, D&C Red n.º 8, caramelo y óxido férrico rojo);
- agentes de clarificación** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, bentonita);
- 30 **agentes emulsionantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monostearato de polioxietileno 50);
- agentes de encapsulamiento** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);
- saborizantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- humectantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- 35 **agentes levigantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite mineral y glicerina);
- aceites** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de ungüentos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- 40 **potenciadores de la penetración (administración transdérmica)** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificadores** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ftalato de dietilo y glicerol);
- 45 **disolventes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

**agentes endurecedores** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

**bases para supositorios** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

5 **tensioactivos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y mono- palmitato de sorbitano);

**agentes de suspensión** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolina, metilcelulosa, tragacanto y goma vee);

10 **agentes edulcorantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, aspartamo, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

**anti-adherentes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio y talco);

15 **aglutinantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinil pirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);

**diluyentes para comprimidos y cápsulas** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico, caolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

20 **agentes de recubrimiento para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);

**excipientes para la compresión directa de comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, fosfato de calcio dibásico);

25 **desintegradores para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);

**deslizantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

**lubricantes para comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de cinc);

30 **opacantes para comprimidos/cápsulas** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dióxido de titanio);

**agentes de acabado de comprimidos** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de carnuba y cera blanca);

**agentes espesantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

**agentes para proporcionar tonicidad** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, dextrosa y cloruro de sodio);

35 **agentes para incrementar la viscosidad** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

**agentes humectantes** (los ejemplos incluyen, sin limitaciones, heptadecaetilen oxictanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietileno sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación.

40 Solución IV estéril. Puede prepararse una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 - 2 mg/ml con dextrosa estéril 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 min aproximadamente.

45 Polvo liofilizado que puede administrarse por vía IV. Una preparación estéril puede prepararse con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) 32- 327 mg/ml de citrato de sodio, y (iii) 300 - 3000 mg Dextran 40. La formulación se reconstituye con solución salina o dextrosa estéril, inyectable 5 % a una concentración de 10 a 20 mg/ml, que se diluye adicionalmente con solución salina o dextrosa 5 % a 0.2 - 0.4 mg/ml, y se administra bien bolus IV o por infusión IV durante 15 - 60 min.

Suspensión intramuscular. Puede prepararse la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular:

50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio

4 mg/ml de TWEEN 80 9 mg/ml de cloruro de sodio

5 9 mg/ml de alcohol bencílico

Cápsulas con un recubrimiento duro. Se preparan una gran cantidad de cápsulas rellenas de cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

10 Cápsulas de gelatina blandas. Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de principio activo. Las cápsulas se lavan y secan.

Puede disolverse el principio activo en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

15 Comprimidos. Se prepara una gran cantidad de comprimidos empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

20 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata. Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el principio activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

### Terapias de combinación

El término "combinación", tal como se lo emplea en la presente, ha de resultar conocido para los expertos en la materia, y puede hacer referencia a una combinación fija, a una combinación no fija o a un conjunto de partes.

30 Una "combinación fija" en la presente invención se usa como es conocido por los expertos en la materia y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosis unitaria o en una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en mezcla para administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar mezclada.

40 Una combinación no fija o "kit-de-partes" en la presente invención se utiliza como es conocido por los expertos en la técnica y se define como una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o kit de piezas es una combinación en la que dicho primer ingrediente activo y dicho segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o kit de partes se pueden administrar por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o cronológicamente escalonada.

45 Los compuestos de esta invención pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, donde la combinación no posee efectos adversos inaceptables. La presente invención también está relacionada con las combinaciones de este tipo. Por ejemplo, pueden combinarse los compuestos de esta invención con agentes quimioterapéuticos o anticancerígenos conocidos, por ejemplo, agentes anti-hiperproliferativos o agentes para tratar otras indicaciones, y semejantes, así como con mezclas y combinaciones de éstos. Otros agentes que se pueden indicar incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes anti-angiogénicos, inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercaladores de ADN, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de enzimas, inhibidores de topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica o antihormonas.

50 La expresión "agentes quimioterapéuticos anticancerígenos" incluye, sin limitaciones, a los agentes que se detallan a continuación: I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina,

- basiliximab, BAY 1000394, belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftiox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelinea, hidroxycarbamida, semillas de l-, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megesterol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtide, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-<sup>90</sup> microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.
- Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden administrar en combinación con compuestos terapéuticos de proteínas. Dichos compuestos terapéuticos de proteínas apropiados para el tratamiento de cáncer u otros trastornos angiogénicos y para su uso con las composiciones de la invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, un interferón (por ejemplo, interferón alfa, beta, o gamma) anticuerpos monoclonales supraagonista, Tuebingen, vacuna de la proteína TRP-1, Colostrina, anticuerpo anti-FAP, YH-16, gemtuzumab, infliximab, cetuximab, trastuzumab, denileuquina diftiox, rituximab, timosina alfa 1, bevacizumab, mecasermina, mecasermina rinfabato, oprelvequina, natalizumab, rhMBL, MFE-CP1 + ZD-2767-P, ABT- 828, inmunotoxina específica de ErbB2, SGN-35, MT-103, rinfabato, AS-1402, B43-genisteína, compuestos radioinmunoterapéuticos basados en L-19, AC-9301, vacuna NY- ESO-1, IMC-1C11, CT-322, rhCC10, r(m)CRP, MORAb-009, aviscumina, MDX-1307, vacuna Her-2, APC-8024, NGR-hTNF, rhH1,3, IGN-311, Endostatina, volociximab, PRO-1762, lexatumumab, SGN-40, pertuzumab, EMD-273063, proteína de fusión L19-IL-2, PRX-321, CNTO-328, MDX-214, tigapotide, CAT-3888, labetuzumab, lintuzumab ligado a radioisótopos emisores de partículas alfa, EM-1421, vacuna HiperAcute, tucotuzumab celmoleuquina, galiximab, HPV-16-E7, Javelin: cáncer de próstata, Javelin: melanoma, vacuna NY-ESO-1, vacuna EGF, CYT-004-MelQbG10, péptido WT1, oregovomab, ofatumumab, zalutumumab, cintredequina besudotox, WX-G250, Albuferón, aflibercept, denosumab, vacuna, CTP-37, efungumab o 131I-chTNT-1/B. Los anticuerpos monoclonales de utilidad como compuestos terapéuticos de proteínas incluyen, pero en un sentido no limitativo, muromonab-CD3, abciximab, edrecolomab, daclizumab, gentuzumab, alemtuzumab, ibritumomab, cetuximab, bevicizumab, efalizumab, adalimumab, omalizumab, muromomab-CD3, rituximab, daclizumab, trastuzumab, palivizumab, basiliximab e infliximab.
- Opcionalmente, un compuesto de la fórmula general (I) como se define en el presente documento puede administrarse en combinación con uno o más de los siguientes: ARRY-162, ARRY-300, ARRY-704, AS-703026, AZD-5363, AZD-8055, BEZ-235, BGT-226, BKM-120, BYL-719, CAL-101, CC-223, CH- 5132799, deforolimus, E-6201, enzastaurina, GDC-0032, GDC- 0068, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GDC-0980, GSK-2110183, GSK-2126458, GSK-2141795, MK-2206, novolimus, OSI-027, perifosina, PF-04691502, PF-05212384, PX-866, rapamicina, RG-7167, RO-4987655, RO-5126766, selumetinib, TAK-733, trametinib, triciribina, UCN-01, WX-554, XL-147, XL-765, zotarolimus o ZSTK-474.

En general, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o una composición de la presente invención contribuirá a:

- (1) obtener una mayor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor, o aún permitirá eliminar el tumor, en comparación con la administración de cada agente por separado,
- (2) poder administrar menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos empleados,

(3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que sea bien tolerado en el paciente, con menos complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias con agentes individuales y otras terapias de combinación,

(4) poder tratar un espectro más amplio de distintos tipos de cáncer en mamíferos, especialmente humanos,

5 (5) obtener una tasa de respuesta más elevada entre los pacientes tratados,

(6) obtener un tiempo de supervivencia más largo entre los pacientes tratados, en comparación con los tratamientos quimioterapéuticos convencionales,

(7) lograr un tiempo de progresión tumoral más prolongado, y/u

10 (8) obtener resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los obtenidos con el uso de los agentes por separado, en comparación con las instancias conocidas donde otras combinaciones de agentes anti-cáncer produzcan efectos de antagonismo.

**Procedimientos para sensibilizar células a la radiación**

15 En una realización distinta de la presente invención, puede usarse un compuesto de acuerdo con la presente invención para sensibilizar una célula a la radiación. Es decir, el tratamiento de una célula con un compuesto de acuerdo con la presente invención antes de tratar la célula con radiación vuelve a la célula más susceptible a los daños del ADN y a la muerte celular de lo que sería en ausencia de cualquier tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención. En un aspecto, la célula es tratada con al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

20 Por lo tanto, la presente invención también provee un procedimiento para matar una célula, donde a dicha célula se le administra uno o más compuestos de acuerdo con la invención en combinación con una terapia convencional de radiación.

25 La presente invención también provee un procedimiento para volver una célula más susceptible a la muerte celular, donde la célula es tratada con uno o más compuestos de acuerdo con la invención antes de tratar la célula para causar o inducir muerte celular. En un aspecto, después de tratar la célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención, la célula es tratada con al menos un compuesto, o mediante al menos un procedimiento, o una combinación de ambos, con el fin de causar daño en el ADN con el propósito de inhibir la función de la célula normal o de matar la célula.

30 En una realización, se mata una célula mediante tratamiento de dicha célula con al menos un agente perjudicial para el ADN. Es decir, después de tratar una célula con uno o más compuestos de acuerdo con la invención para sensibilizar la célula a la muerte celular, la célula es tratada con al menos un agente perjudicial para el ADN para matar a la célula. Los agentes perjudiciales para el ADN de utilidad en la presente invención incluyen, pero en un sentido no limitativo, agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, cisplatino), radiación ionizante (rayos X, radiación ultravioleta), agentes carcinogénicos y agentes mutagénicos.

35 En otra realización, se mata una célula mediante tratamiento de la célula con al menos un procedimiento que causa o induce daño en el ADN. Dichos procedimientos incluyen, pero en un sentido no limitativo, activación de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es activada, inhibición de una vía de señalización celular que da como resultado daños en el ADN cuando la vía es inhibida e inducción de un cambio bioquímico en una célula, donde dicho cambio da como resultado daños en el ADN. A modo de ejemplo no limitativo, se puede inhibir una vía de reparación de ADN en una célula, impidiendo de esa manera la reparación del daño en el ADN y dando como resultado una acumulación anormal de daños en el ADN en una célula. En un aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula antes de aplicar radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

45 En otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera concomitante con una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula. En aún otro aspecto de la invención, se administra un compuesto de acuerdo con la invención a una célula de manera inmediatamente después que ha comenzado una radiación u otra inducción de daño del ADN en la célula.

En otro aspecto, la célula está in vitro. En otra realización, la célula está in vivo.

50 Como se mencionó con anterioridad, sorprendentemente se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden inhibir de manera efectiva el punto de verificación del ensamblaje del huso, por lo que pueden ser apropiados en el tratamiento o la profilaxis de aquellas enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, particularmente donde el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia sin control de las células, la respuesta inmune celular inapropiada o la respuesta inflamatoria inapropiada se ven afectados por la inhibición del punto de verificación del ensamblaje del huso, más

particularmente donde las enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada abarcan los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplásico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

Por lo tanto, de acuerdo con otro aspecto, la presente invención está relacionada con un compuesto de la fórmula general (I) que es como se lo describe y se lo define en el presente documento, con un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente con una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o con una mezcla que lo comprende, que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad como las que se mencionaron con anterioridad.

Otro aspecto particular de la presente invención está relacionado con el uso de un compuesto de la fórmula general (I) que es como se lo describió con anterioridad, de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de éste, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable de éste, o de una mezcla que lo comprende, en la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención está relacionado con el uso de un compuesto de la fórmula general (I), que es como se lo describió con anterioridad, en la manufactura de una composición farmacéutica que es de utilidad en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad.

Las enfermedades que se mencionaron en los dos párrafos precedentes son enfermedades que están relacionadas con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, con una respuesta inmune celular inapropiada o con una respuesta inflamatoria inapropiada, o bien son enfermedades que están acompañadas por un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia sin control de las células, por una respuesta inmune celular inapropiada o por una respuesta inflamatoria inapropiada, lo que abarca, por ejemplo, los tumores hematológicos, los tumores sólidos o las metástasis de éstos, por ejemplo, la leucemia, el síndrome mielodisplásico, el linfoma maligno, los tumores en la cabeza o en el cuello, lo que abarca los tumores y las metástasis en el cerebro, los tumores en el tórax, lo que abarca los tumores que afectan a las células pulmonares no pequeñas o pequeñas, los tumores gastrointestinales, los tumores endocrinos, los tumores mamarios, los tumores ginecológicos de otro tipo, los tumores urológicos, lo que abarca los tumores en los riñones, en la vejiga y en la próstata, los tumores en la piel, los sarcomas y las metástasis de éstos.

Como se usa en el presente documento, el término "inapropiado", particularmente en el contexto de una "respuesta inmune celular inapropiada o una respuesta inflamatoria inapropiada", preferentemente hace referencia a una respuesta que es menor o mayor que la normal, que está asociada a la patología de una enfermedad como las que se mencionan en la presente, que es responsable de dicha patología o que da como resultado patología.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, donde dicha enfermedad es un tumor hematológico, un tumor sólido o una metástasis de éstos.

#### **Procedimiento para tratar trastornos de hiperproliferación**

La presente invención está relacionada con un procedimiento para usar los compuestos de acuerdo con la presente invención y composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden usar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este procedimiento comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, sin limitaciones, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, sin limitaciones, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas aonquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, sin limitaciones gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductivos masculinos incluyen, sin limitaciones, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, sin limitaciones, cáncer del endometrio, cervical, ovárico,

vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, sin limitaciones, cánceres anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

5 Los tumores del tracto urinario incluyen, pero en un sentido no limitativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los cánceres oculares incluyen, sin limitaciones, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cánceres hepáticos incluyen, sin limitaciones, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

10 Los cánceres de piel incluyen, sin limitaciones, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

15 Los cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero en un sentido no limitativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero en un sentido no limitativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, sin limitaciones, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rhabdomyosarcoma.

Las leucemias incluyen, sin limitaciones, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

20 Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento de usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

## 25 **Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos**

La presente invención también provee procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

30 Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retinal y retinopatía de premadurez (Aiello y col. New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer y col. Lab. Invest. 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez y col. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis in-stent, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor provee una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a una angiogénesis mencionados anteriormente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

## **Dosis y administración**

45 Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas anteriormente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la afección a tratar.

La cantidad total de principio activo que será administrada varía en general en el intervalo entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco" durante el cual un paciente no recibe dosis del fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, donde las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármaco y semejantes. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal, un éster o una composición farmacéuticamente aceptable de éste, pueden evaluarse por los expertos en la materia, usando pruebas de tratamiento convencionales.

Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento son tumores hematológicos, un tumor sólido o una metástasis de los mismos.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden usar en particular en terapias y prevención, es decir, profilaxis, del crecimiento y metástasis de tumores, especialmente de los tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Los expertos en la materia han de conocer procedimientos apropiados para analizar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en la presente sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

Ensayos biológicos:

Se analizaron ejemplos de los compuestos en una o más ocasiones mediante el uso de ensayos biológicos seleccionados. Cuando el análisis se realizó más de una vez, los datos se informan como el promedio o la mediana de los valores, donde

- el valor del promedio, que también se conoce como la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos, dividida por la cantidad de ocasiones en las que se efectuó el análisis, y
- el valor de la mediana representa la cifra que se encuentra en el medio del grupo de valores ordenados de manera ascendente o descendente: si la cantidad de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio, mientras que si es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los compuestos que se describen en los ejemplos se sintetizaron en una o más ocasiones. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan valores medios o valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la prueba de uno o más lotes sintéticos.

#### **Ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso (SAC)**

Con el ensayo del punto de verificación del ensamblaje del huso, puede asegurarse la segregación apropiada de los cromosomas durante la mitosis. Una vez que comienza la mitosis, los cromosomas comienzan a condensarse, lo que está acompañado por la fosforilación de la serina 10 en la histona H3. La desfosforilación de la serina 10 en la histona H3 comienza en la anafase y termina en la primera etapa de la telofase. Por consiguiente, la fosforilación de la serina 10 en la histona H3 puede usarse como marcador de las células en mitosis. El nocodazol es una sustancia que desestabiliza los microtúbulos, mientras que el paclitaxel es un compuesto que estabiliza los microtúbulos. Por lo tanto, el nocodazol interfiere con la dinámica de los microtúbulos y moviliza el punto de verificación del ensamblaje del huso. En las células, la mitosis se interrumpe en la transición G2/M y puede observarse la fosforilación de la histona H3 en la serina 10. La inhibición del punto de verificación del ensamblaje del huso anula el bloqueo de la mitosis en presencia de nocodazol o paclitaxel, por lo que las células completan la



mitosis de manera prematura, lo que da como resultado un fenotipo con múltiples lóbulos en el núcleo. Esta alteración en la mitosis puede detectarse a través de la disminución en las células que presentan la histona H3 fosforilada en la serina 10. Esta declinación se usa como indicador para determinar la capacidad de los compuestos de acuerdo con la presente invención de inducir una alteración en la mitosis. Las alteraciones morfológicas que suelen observarse en los núcleos de aquellas células donde la mitosis se ha completado de manera prematura después de la inhibición del SAC puede monitorearse sobre la base de un análisis de imágenes, con lo cual puede verificarse cualquier descubrimiento.

Las variaciones de nocodazol y paclitaxel se utilizaron para enfocarse en compuestos que son capaces de inhibir un SAC inducido tanto por la desestabilización de microtúbulos como por la estabilización de microtúbulos. Cuando se administran agentes apropiados para alterar el SAC y los compuestos de prueba, pueden identificarse aquellos compuestos que pueden inhibir el SAC de manera eficaz al estimular la formación o la destrucción del huso. Cuando las células se incuban con agentes apropiados para inhibir el SAC y se administran compuestos que podrían interferir con este procedimiento en un momento determinado, pueden identificarse aquellos compuestos que pueden revertir la inhibición del SAC.

#### 15 **Formación del SAC – Ensayo inducido por el nocodazol**

Se colocaron células cultivadas de la línea de células de tumores de cuello cervical humano HeLa (ATCC CCL-2), en una densidad de 1000 células/cavidad, en una placa de microtitulación de 1536 cavidades, en 2 µl del medio PAA F12 de Ham, con la adición de 1 % (v/v) de glutamina, 1 % (v/v) de penicilina, 1 % (v/v) de estreptomina y 10 % (v/v) de suero fetal de ternero. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les agregaron 10 µl/cavidad de nocodazol, en una concentración final de 0,1 µg/ml. Se agregaron los compuestos de prueba solubilizados en dimetil sulfóxido (DMSO) en diversas concentraciones (0 µM y diversas concentraciones en el intervalo de entre 0,005 y 20 µM; la concentración final en el disolvente, dimetil sulfóxido, fue de 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 horas en presencia de los compuestos de prueba y el nocodazol. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4 °C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 min, y se las bloqueó con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, a las células se les agregaron 5 µl/cavidad de la solución del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, cat. n.º 16-222, en una dilución de 1:1000), y se realizó una incubación durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS. Se les agregaron 5 µl/cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5 µg/ml), después de lo cual se las incubó durante 15 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, después se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4 °C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress™, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el ciclo celular. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST 33342 y de la histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Después de incubar durante 24 horas, la inhibición del SAC en presencia del nocodazol dio como resultado una disminución en la cantidad de células en mitosis, lo que fue una indicación de un progreso inapropiado hasta la mitosis. En otras palabras, el ciclo celular se detuvo en la fase G2/M. Los resultados en bruto del ensayo fueron sometidos a un análisis adicional que estuvo basado en una ecuación de Hill de cuatro parámetros, donde se empleó el dispositivo de Genedata y el software Condoseo.

**Tabla 1. Reversión de la inhibición del SAC inducida por el nocodazol**

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> (mol/l)
1	1,8E-06
2	4,2E-06
3	3,0E-06
4	7,3E-07
5	1,2E-06
6	6,8E-07
7	8,3E-07
8	4,1E-06
9	1,3E-06

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>Cl<sub>50</sub> (mol/l)</b>
10	6,5E-06
11	1,8E-06
12	2,0E-06
13	5,9E-07
14	3,5E-07
15	1,6E-05
16	9,8E-06
17	6,0E-06
18	1,5E-07
19	5,1E-08
20	3,4E-07
21	2,8E-07
22	2,1E-07
23	2,8E-07
24	3,8E-06
25	2,2E-06
26	1,4E-07
27	1,1E-07
28	4,1E-08
29	3,1E-07
30	9,2E-08
31	5,5E-06
32	5,1E-07
33	2,0E-07
34	9,5E-07
35	2,6E-07
36	1,6E-06
37	2,4E-06
38	6,9E-07
39	1,3E-06
40	4,5E-08
41	1,6E-07
42	2,6E-07

## ES 2 634 014 T3

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>Cl<sub>50</sub> (mol/l)</b>
43	3,4E-08
44	2,0E-07
45	5,4E-08
46	6,1E-08
47	9,2E-08
48	1,3E-07
49	3,5E-07
50	5,6E-08
51	3,9E-08
52	3,4E-08
53	3,4E-07
54	1,9E-08
55	2,2E-07
56	6,7E-08
57	5,2E-07
58	2,8E-07
59	2,6E-07
60	4,0E-08
61	3,1E-07
62	8,2E-09
63	1,8E-07
64	9,7E-08
65	2,1E-07
66	3,7E-08
67	1,2E-08
68	4,9E-08
69	4,8E-08
70	9,9E-08
71	9,4E-08
72	3,5E-07
73	2,3E-07
74	2,9E-08
75	8,1E-08

## ES 2 634 014 T3

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>Cl<sub>50</sub> (mol/l)</b>
76	5,2E-08
77	1,8E-08
78	3,9E-07
79	1,4E-07
80	1,9E-06
81	9,7E-09
82	2,1E-08
83	7,0E-09
84	5,8E-08
85	6,2E-09
86	5,3E-07
87	5,9E-07
88	8,2E-07
89	1,4E-06
90	4,2E-06
91	4,2E-06
92	1,2E-06
93	1,4E-06
94	8,1E-08
95	2,6E-07
96	1,2E-06
97	5,9E-06
98	3,0E-06
99	2,0E-05
100	5,5E-06
101	1,8E-06
102	2,2E-07
103	2,4E-07
104	5,3E-07
105	2,0E-06
106	2,6E-07
107	3,4E-07
108	1,8E-06

## ES 2 634 014 T3

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>Cl<sub>50</sub> (mol/l)</b>
109	1,1E-06
110	6,5E-07
111	2,0E-07
112	1,8E-08
113	4,7E-07
114	3,1E-08
115	9,0E-08
116	1,6E-06
117	2,7E-07
118	6,0E-08
119	8,8E-08
120	2,7E-07
121	1,3E-07
122	5,9E-08
123	2,2E-07
124	1,8E-05
125	> 2,0E-05
126	1,9E-05
127	> 2,0E-05
128	1,3E-05
129	1,4E-05
130	> 2,0E-05
131	1,1E-05
132	1,4E-05
133	1,5E-05
134	> 2,0E-05
135	1,6E-05
136	6,8E-06
137	> 2,0E-05
138	1,7E-05
139	> 2,0E-05
140	> 2,0E-05
141	1,9E-05

(continuación)

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> (mol/l)
142	1,4E-05
143	> 2,0E-05
144	> 2,0E-05
145	7,2E-06
146	1,4E-06
147	1,3E-05
148	> 2,0E-05
149	4,1E-06
150	1,6E-05
151	1,7E-06
152	> 2,0E-05
153	1,5E-06
154	4,3E-06
155	5,8E-06
156	5,5E-07
157	2,8E-06
158	4,2E-06
159	1,5E-05
160	2,6E-06
161	1,5E-05
162	> 2,0E-05
163	1,3E-06

**Formación SAC - Ensayo inducido por el paclitaxel**

Se colocaron células cultivadas de la línea de células de tumores de cuello cervical humano HeLa (ATCC CCL-2), en una densidad de 1000 células/cavidad, en una placa de microtitulación de 1536 cavidades, en 2 µl del medio PAA F12 de Ham, con la adición de 1 % (v/v) de glutamina, 1 % (v/v) de penicilina, 1 % (v/v) de estreptomicina y 10 % (v/v) de suero fetal de ternero. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les agregaron 10 µl/cavidad de paclitaxel, en una concentración final de 0,05 µM. Se agregaron los compuestos de prueba solubilizados en dimetil sulfoxido (DMSO) en diversas concentraciones (0 µM y diversas concentraciones en el intervalo de entre 0,005 y 20 µM; la concentración final en el disolvente, dimetil sulfoxido, fue de 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 h en presencia de los compuestos de prueba y el paclitaxel. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4 °C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 min, y se las bloqueó con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, a las células se les agregaron 5 µl/cavidad de la solución del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, cat. n.º 16-222, en una dilución de 1:1000), y se realizó una incubación durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS. Se les agregaron 5 µl/cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5 µg/ml), después de lo cual se las incubó durante 15 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, después se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4 °C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes

5 MetaXpress™, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el ciclo celular. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST 33342 y de la histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Después de incubar durante 24 h, la inhibición del SAC en presencia del paclitaxel dio como resultado una disminución en la cantidad de células en mitosis, lo que fue una indicación de un progreso inapropiado hasta la mitosis. En otras palabras, el ciclo celular se detuvo en la fase G2/M. Los resultados en bruto del ensayo fueron sometidos a un análisis adicional que estuvo basado en una ecuación de Hill de cuatro parámetros, donde se empleó el dispositivo de Genedata y el software Condoseo.

10 **Tabla 2. Reversión de la inhibición del SAC  
inducida por el paclitaxel**

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> (mol/l)
1	4,9E-06
2	1,1E-05
3	5,1E-06
4	1,7E-06
5	> 2,0E-05
6	1,2E-06
7	2,5E-06
8	1,8E-05
9	3,0E-06
10	1,1E-05
11	2,9E-06
12	6,9E-06
13	2,1E-06
14	7,6E-07
15	> 2,0E-05
16	> 2,0E-05
17	1,9E-05
18	2,0E-06
19	1,4E-07
20	4,0E-07
21	3,6E-06
22	2,6E-07
23	5,0E-07
24	8,5E-06
25	1,2E-06
26	2,5E-07
27	1,7E-07

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>Cl<sub>50</sub> (mol/l)</b>
28	7,2E-08
29	7,0E-07
30	3,2E-07
31	> 2,0E-05
32	1,2E-06
33	7,3E-07
34	1,6E-06
35	4,6E-06
36	3,7E-06
37	5,7E-07
38	5,8E-07
39	1,3E-06
40	1,2E-07
41	8,1E-07
42	8,9E-07
43	1,1E-07
44	4,9E-07
45	1,4E-07
46	3,4E-08
47	6,3E-08
48	1,4E-07
49	9,6E-07
50	2,8E-08
51	3,5E-08
52	1,6E-08
53	5,9E-07
54	3,0E-08
55	4,6E-07
56	2,5E-07
57	3,9E-07
58	2,9E-07
59	2,6E-07
60	4,2E-08



## ES 2 634 014 T3

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>Cl<sub>50</sub> (mol/l)</b>
61	3,4E-07
62	3,3E-08
63	3,6E-07
64	1,1E-07
65	6,9E-07
66	9,0E-08
67	2,2E-08
68	3,0E-08
69	1,0E-08
70	9,4E-07
71	8,4E-08
72	2,0E-05
73	6,3E-08
74	3,1E-08
75	5,8E-08
76	1,3E-08
77	8,3E-09
78	9,1E-07
79	1,5E-07
80	4,7E-06
81	1,6E-08
82	7,7E-08
83	9,3E-09
84	6,5E-08
85	5,2E-08
86	4,9E-07
87	3,5E-07
88	1,1E-06
89	2,3E-06
90	2,3E-06
91	1,4E-06
92	5,6E-06
93	8,0E-06

(continuación)

Ejemplo n.º	CI <sub>50</sub> (mol/l)
94	5,6E-06
95	5,1E-07
96	1,4E-06
97	8,1E-06
98	7,9E-06
99	3,0E-07
100	3,4E-06
101	1,5E-06
102	7,9E-07
103	8,2E-07
104	7,5E-06
105	2,0E-05
106	3,2E-07
107	2,1E-07
108	2,0E-05
109	1,9E-06
110	3,8E-06
111	1,8E-06
112	5,7E-08
113	1,0E-06
114	1,2E-07
115	1,2E-07
116	4,8E-06
117	2,0E-06
118	5,6E-08
119	2,5E-06
120	1,2E-06
121	7,5E-07
122	8,8E-07

**Ensayo del SAC basado en la presencia de múltiples lóbulos**

5 Se colocaron células cultivadas de la línea de células de tumores de cuello cervical humano HeLa (ATCC CCL-2), en una densidad de 1000 células/cavidad, en una placa de microtitulación de 1536 cavidades, en 2 µl del medio PAA F12 de Ham, con la adición de 1 % (v/v) de glutamina, 1 % (v/v) de penicilina, 1 % (v/v) de estreptomicina y 10 % (v/v) de suero fetal de ternero. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les agregaron 10 µl/cavidad de nocodazol, en una concentración final de 0,1 µg/ml. Se agregaron los compuestos de prueba

solubilizados en dimetil sulfóxido (DMSO) en diversas concentraciones (0  $\mu\text{M}$  y diversas concentraciones en el rango de entre 0,005 y 20  $\mu\text{M}$ ; la concentración final en el solvente, dimetil sulfóxido, fue de 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 h en presencia de los compuestos de prueba y el nocodazol. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4 °C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 min, y se las bloqueó con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 min. Después, las células se lavaron con PBS. Se les agregaron 5  $\mu\text{l}$ /cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), después de lo cual se las incubó durante 15 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, después se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4 °C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress™, de Molecular Devices, usando una rutina apropiada para cuantificar los núcleos con múltiples lóbulos. El resultado se dividió por la cantidad total de núcleos, que se determinó con el módulo de aplicación para contar los núcleos, de manera tal de obtener el índice de núcleos con múltiples lóbulos. En este análisis, los núcleos se identificaron coloreando el ADN con HOECHST 33342. Después de incubar durante 24 h, la inhibición del SAC en presencia del nocodazol dio como resultado un incremento en la cantidad de núcleos con múltiples lóbulos, con relación a la cantidad total de núcleos, lo que fue una indicación de un progreso inapropiado hasta la mitosis. Los resultados en bruto del ensayo fueron sometidos a un análisis adicional que estuvo basado en una ecuación de Hill de cuatro parámetros, donde se empleó el dispositivo de Genedata y el software Condoseo.

#### 20 **Ensayo de la anulación del SAC**

Se colocaron células HeLa (que son células de tumores de cuello cervical humano, ATCC CCL-2), en una densidad de 1000 células/cavidad, en una placa de microtitulación de 1536 cavidades, en 2  $\mu\text{l}$  de un medio de cultivo apropiado. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les agregaron 2  $\mu\text{l}$ /cavidad de nocodazol, en una concentración final de 0,1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Después de incubar durante 24 h, el ciclo celular se detuvo en la fase G2/M. Se agregaron los compuestos de prueba solubilizados en DMSO en diversas concentraciones (0  $\mu\text{M}$  y diversas concentraciones en el rango de entre 0,005 y 10  $\mu\text{M}$ ; la concentración final en el solvente, DMSO, fue de 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron a 37 °C durante 4 h en presencia de los compuestos de prueba. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4 °C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 min, y se las bloqueó con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, a las células se les agregaron 5  $\mu\text{l}$ /cavidad de la solución del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, cat. n.º 16-222, en una dilución de 1:1000), y se realizó una incubación durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS. Se les agregaron 5  $\mu\text{l}$ /cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), después de lo cual se las incubó durante 15 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, después se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4 °C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress™, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el índice mitótico. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST 33342 y de la histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Después de incubar durante 24 h, la inhibición del SAC en presencia del paclitaxel dio como resultado una disminución en la cantidad de células en mitosis, lo que fue una indicación de un progreso inapropiado hasta la mitosis. En otras palabras, el ciclo celular se detuvo en la fase G2/M. Los resultados en bruto del ensayo fueron sometidos a un análisis adicional que estuvo basado en una ecuación de Hill de cuatro parámetros, donde se empleó el dispositivo de Genedata y el software Condoseo.

#### Ensayo basado en una interrupción en la fase M

Se colocaron células HeLa (que son células de tumores de cuello cervical humano, ATCC CCL-2), en una densidad de 1000 células/cavidad, en una placa de microtitulación de 1536 cavidades, en 2  $\mu\text{l}$  de un medio de cultivo apropiado. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les agregaron los compuestos de prueba solubilizados en DMSO en diversas concentraciones (0  $\mu\text{M}$  y diversas concentraciones en el rango de entre 0,005 y 10  $\mu\text{M}$ ; la concentración final en el solvente, DMSO, fue de 0,5 % (v/v)). Las células se incubaron a 37 °C durante 24 h en presencia de los compuestos de prueba. Posteriormente, las células se fijaron en paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina amortiguada con fosfato (PBS), a 4 °C durante la noche, después de lo cual se las permeabilizó en Triton X™ 100 al 0,1 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 20 min, y se las bloqueó con albúmina de suero bovino (BSA) al 0,5 % (v/v) en PBS, a temperatura ambiente durante 15 min. Después de lavar con PBS, a las células se les agregaron 5  $\mu\text{l}$ /cavidad de la solución del anticuerpo (el clon de anti-fosfo-histona H3 3H10, FITC, Upstate, cat. n.º 16-222, en una dilución de 1:1000), y se realizó una incubación durante 2 h a temperatura ambiente. Después, las células se lavaron con PBS. Se les agregaron 5  $\mu\text{l}$ /cavidad de la solución colorante HOECHST 33342 (5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), después de lo cual se las incubó durante 15 min a temperatura ambiente en la oscuridad. Las células se lavaron dos veces con PBS, después se las cubrió con PBS y se las almacenó a 4 °C hasta analizarlas. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se analizaron con el software de análisis de imágenes MetaXpress™, de Molecular Devices, usando el módulo de aplicación para el índice mitótico. En este ensayo, se midieron las marcas de HOECHST 33342 y de la

histona H3 fosforilada en la serina 10. HOECHST 33342 marca el ADN y se usa para determinar la cantidad de células. La coloración de la histona H3 fosforilada en la serina 10 permite determinar la cantidad de células en mitosis. Después de incubar durante 24 h, la mayoría de las células se encontraba en mitosis. Un compuesto que sea útil para interrumpir el ciclo en la fase M dará como resultado un incremento en la cantidad de núcleos que presenten la histona H3 fosforilada en la serina 10, lo que se verá reflejado en un incremento en el índice mitótico. Este análisis tuvo por objeto excluir aquellos compuestos que dan como resultado una interrupción considerable en la fase G2/M después de incubar durante 24 h. Los resultados en bruto del ensayo fueron sometidos a un análisis adicional que estuvo basado en una ecuación de Hill de cuatro parámetros, donde se empleó el dispositivo de Genedata y el software Condoseo.

#### 10 **Inducción del desarrollo de múltiples núcleos en las células por medio de la inhibición del SAC**

Una mitosis anormal provocada por la anulación del punto de verificación del ensamblaje del huso mitótico puede dar como resultado el desarrollo de poliploidía y la presencia de múltiples núcleos en las células. La inhibición de la función del SAC mediante el uso de compuestos apropiados puede dar como resultado una alteración en la actividad del punto de verificación y puede inducir una interrupción en la citocinesis. A su vez, esto puede dar como resultado un agrandamiento de los núcleos, el desarrollo de múltiples lóbulos y la presencia de múltiples núcleos en las células, lo que puede traducirse en la observación de fenotipos extremos después de varios ciclos con una actividad del SAC bloqueada según se ha descrito. En este contexto, se sembraron células de osteosarcoma U-2 OS (ATCC: HTB-96), en una densidad de 2500 células/cavidad, en una placa de microtitulación de 384 cavidades, en 20 µl de un medio de cultivo apropiado. Después de incubar durante la noche a 37 °C, a las células se les agregaron 20 µl/cavidad de diversos inhibidores del SAC, en diversas concentraciones y por triplicado. Las células fueron incubadas durante 0, 24, 48 o 72 h a 37 °C en presencia de los compuestos de prueba.

Posteriormente, las células se fijaron, se las permeabilizó y se las bloqueó. Los núcleos se detectaron con una marca que podía unirse al ADN, mientras que las estructuras relacionadas con la alfa-tubulina se detectaron con un anticuerpo. Las imágenes se adquirieron con un lector de análisis de alto contenido Perkin Elmer OPERA™. Las imágenes se emplearon para realizar una determinación cualitativa de la presencia de múltiples núcleos después de la inhibición del SAC en las células que se analizaron.

#### **Ensayo de la quinasa CDK2/CycE**

La actividad inhibidora de CDK2/CycE de los compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó empleando el ensayo CDK2/CycE TR-FRET que se describe en los siguientes párrafos.

Las proteínas de fusión recombinantes GST, CDK2 humana, GST y CicE humana se adquirieron en ProQinase GmbH (Freiburg, Alemania). En particular, se trató de proteínas que habían sido expresadas en células de insectos (Sf9) y que habían sido purificadas por medio de una cromatografía de afinidad en sefarsosa con glutatión. Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó el péptido biotinilado biotina-Ttds-YISPLKSPYKISEG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía JERINI Peptide Technologies (Berlín, Alemania).

En el análisis, se colocaron con una pipeta 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en cada cavidad de una placa de microtitulación que comprendió 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de la quinasa CDK2/CycE en un amortiguador de ensayo acuoso (que comprendió HEPES 50 mM, pH 8,0, cloruro de magnesio 10 mM, ditiotreitól 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM y 0,01 % (v/v) de Nonidet-P40, de Sigma) y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C, de manera tal de posibilitar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes del inicio de la reacción de la quinasa. Después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución que comprendió trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 10 pM) y el sustrato (1,25 µM, su concentración final en el volumen que se empleó en el análisis, 5 µl, fue de 0,75 µM) en el amortiguador del ensayo, y se incubó la mezcla resultante a 22 °C durante un período de reacción de 25 min. La concentración de la quinasa PDGFRβ en el análisis se ajustó en función de la actividad que presentó cada lote de la enzima, y fue apropiada para mantener los resultados del análisis en el rango lineal. La concentración típica fue de aproximadamente 130 ng/ml. La reacción se detuvo agregando 5 µl de una solución que comprendió los reactivos de detección para el proceso de TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-RB(pSer807/pSer811) 1 nM, de BD Pharmingen, n.º 558389, y un anticuerpo anti-ratón del tipo de la IgG LANCE 1,2 nM, que había sido marcado con EU-W1024, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077, aunque en su lugar también puede usarse un anticuerpo anti-ratón del tipo de la IgG marcado con un criptato de terbio de Cisbio Bioassays), en una solución acuosa que comprendió EDTA (más precisamente, comprendió EDTA 100 mM y 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en un amortiguador de HEPES/NaOH 100 mM que presentó un pH de 7).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C, de manera tal de posibilitar la formación de un complejo entre el péptido biotinilado y los reactivos que se emplearían para la detección. Después se analizó la cantidad del sustrato que se fosforiló por medio de una determinación de la transferencia de energía de resonancia desde el quelato de Eu hasta la estreptavidina-XL. Por consiguiente, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm, después de

una excitación a 350 nm, en un lector de TR-FRET, por ejemplo, un dispositivo Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). Se tomó la relación entre las emisiones a 665 nm y 622 nm como medida de la cantidad de sustrato peptídico fosforilado. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los demás componentes del ensayo pero sin enzima = 100 % de inhibición). Usualmente, los compuestos de prueba se analizaron en la misma placa de microtitulación, en 11 concentraciones diferentes que variaron entre 20  $\mu\text{M}$  y 0,1 nM (20  $\mu\text{M}$ , 5,9  $\mu\text{M}$ , 1,7  $\mu\text{M}$ , 0,51  $\mu\text{M}$ , 0,15  $\mu\text{M}$ , 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM, la serie de diluciones se preparó por separado, antes de llevar a cabo el análisis con soluciones concentradas 100 veces en DMSO, sobre la base de diluciones en serie de 1:3,4), con cada concentración por duplicado, y el valor de la  $\text{CI}_{50}$  se determinó sobre la base de un ajuste con 4 parámetros.

#### 10 **Ensayo de la quinasa Mps-1**

La quinasa humana Mps-1 fosforila un sustrato peptídico biotinilado. La detección del producto fosforilado se efectúa a través de una transferencia de energía de resonancia por fluorescencia con resolución temporal (TR- FRET), a partir de un anticuerpo anti-fosfo-serina/treonina marcado con europio, que hace de las veces de donante, con estreptavidina marcada con alofocianina entrecruzada (SA- XLent) como aceptor. Se evalúa la actividad de inhibición de la quinasa de los compuestos.

Se usó una quinasa Mps-1 recombinante humana completa, con una marca de GST en el extremo N (que se adquirió en Invitrogen, Karlsruhe, Alemania, cat. n.º PV4071). Como sustrato para la reacción de la quinasa, se usó un péptido biotinilado con la siguiente secuencia de aminoácidos: PWDPDADITEILG (con el extremo C en forma de amida, que se adquirió en Biosynthan GmbH, Berlín).

Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2  $\mu\text{l}$  de una solución de Mps-1 en un amortiguador apropiado (que comprendió ortovanadato de sodio 0,1 mM,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2 mM, Hepes 25 mM, 0,05 % de BSA y 0,001 % de Pluronic F-127 y que tuvo un pH de 7,7) y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C, con el propósito de permitir que tuviera lugar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y Mps-1, antes de comenzar con la reacción de la quinasa. Después se inició la reacción de la quinasa agregando 3  $\mu\text{l}$  de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7  $\mu\text{M}$ , la concentración final en el volumen del ensayo, 5  $\mu\text{l}$ , fue de 10  $\mu\text{M}$ ) y el sustrato peptídico (1,67  $\mu\text{M}$ , la concentración final en el volumen del ensayo, 5  $\mu\text{l}$ , fue de 1  $\mu\text{M}$ ) en el amortiguador que se ha descrito. La mezcla se incubó a 22 °C durante 60 min. La concentración de Mps-1 en el análisis se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima, y se la seleccionó de manera tal que fuera apropiada para mantener un rango lineal en el análisis. Las concentraciones típicas de las enzimas (la concentración final en el volumen del ensayo, 5  $\mu\text{l}$ ) fueron de aproximadamente 1 nM. La reacción se interrumpió agregando 3  $\mu\text{l}$  de una solución de los reactivos de detección para HTRF (Hepes 100 mM, pH 7,4, con 0,1 % de BSA, EDTA 40 mM, estreptavidina-XLent 140 nM, n.º 61GSTXLB, de Fa. Cis Biointernational, Marcoule, Francia, así como un anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio 1,5 nM, n.º AD0180, de PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania; en lugar del anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio 1,5 nM, puede usarse una mezcla compuesta por el anticuerpo anti- fosfo ser/thr-pro MPM-2 sin marcar 2 nM, de Millipore, cat. n.º 05-368, y el anticuerpo del tipo de la IgG LANCE marcado con EU-W1024 1 nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077).

La mezcla resultante se incubó 1 h a 22 °C para permitir que tuviera lugar la unión entre el péptido fosforilado y el anticuerpo anti-fosfo(Ser/Thr) marcado con europio. Después se determinó la cantidad del sustrato fosforilado en función de la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia desde el anticuerpo anti- fosfo(Ser/Thr) marcado con europio hasta la estreptavidina- XLent. En este contexto, se determinó la emisión de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de una excitación a 350 nm, con un lector para TR-FRET Viewlux (PerkinElmer LAS, Rodgau-Jügesheim, Alemania). Se usó la "proporción normalizada con una corrección en función del blanco" (una lectura específica en Viewlux, similar a la proporción tradicional de la emisión a 665 nm y a 622 nm, donde las lecturas del blanco y del donante marcado con Eu se sustraen de la señal a 665 nm antes de calcular la proporción) como una medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los resultados (donde la reacción de la enzima en ausencia del inhibidor representó 0 % de inhibición, mientras que la reacción con todos los otros componentes del ensayo pero sin la enzima representó 100 % de inhibición). Los compuestos de prueba tendieron a ser analizados en la misma placa de microtitulación, en 10 concentraciones diferentes en el rango de entre 20  $\mu\text{M}$  y 1 nM (20  $\mu\text{M}$ , 6,7  $\mu\text{M}$ , 2,2  $\mu\text{M}$ , 0,74  $\mu\text{M}$ , 0,25  $\mu\text{M}$ , 82 nM, 27 nM, 9,2 nM, 3,1 nM y 1 nM; se trata de una serie de diluciones de 1:3,4 en serie que fue preparada antes de poner en práctica el análisis, a partir de soluciones madre en DMSO concentradas 100 veces), con cada concentración por duplicado. El valor de la  $\text{CI}_{50}$  se calculó a partir de un ajuste con 4 parámetros.

#### 55 **Ensayo de la quinasa Bub1**

La actividad de inhibición de Bub1 de diversos compuestos de acuerdo con la presente invención se cuantificó sobre la base de un análisis de TR-FRET con la quinasa Bub1, según se describe en los párrafos más adelante.

Como enzima, se usó el dominio catalítico de la quinasa Bub1 humana con una marca de  $\text{His}_6$  en el extremo N (los aminoácidos 704-1085), que fue expresado en células de insectos (Hi5) y fue purificado primero por medio de una

cromatografía de afinidad con Ni-NTA y después a través de una cromatografía de exclusión en función del tamaño. Como sustrato para la reacción con la quinasa, se empleó el péptido biotinilado biotina-Ahx-VLLPKKSFAEPG (con el extremo C en forma de amida), que puede adquirirse, por ejemplo, en la compañía Biosyntan (Berlín, Alemania).

5 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución concentrada 100 veces del compuesto de prueba en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades negras con un volumen bajo (de Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2 µl de una solución de Bub1 en un amortiguador acuoso apropiado (que comprendió Tris/HCl 50 mM, cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>) 10 mM, cloruro de potasio (KCl) 200 mM, ditiotreititol (DTT) 1,0 mM, ortovanadato de sodio 0,1 mM, 1 % (v/v) de glicerol, 0,01 % (p/v) de albúmina de suero bovino (BSA), 0,005 % (v/v) de Triton X-100 (de Sigma) y una mezcla completa de inhibidores de proteasa libre de EDTA 1x, de Roche, y que tuvo un pH de 7,5) y se incubó la mezcla durante 15 min a 22 °C, con el propósito de permitir que tuviera lugar la unión preliminar entre los compuestos de prueba y la enzima, antes de comenzar con la reacción de la quinasa. Después se inició la reacción de la quinasa agregando 3 µl de una solución de trifosfato de adenosina (ATP 16,7 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 10 µM) y el sustrato peptídico (1,67 µM, la concentración final en el volumen del ensayo, 5 µl, fue de 1 µM) en el amortiguador que se ha descrito. La mezcla se incubó a 22 °C durante 60 min. La concentración de Bub1 en el análisis se ajustó en función de la actividad del lote de la enzima, y se la seleccionó de manera tal que fuera apropiada para mantener un rango lineal en el análisis. Las concentraciones típicas fueron de aproximadamente 200 ng/ml. La reacción se interrumpió agregando 5 µl de una solución de los reactivos de detección para TR-FRET (estreptavidina- XL665 0,2 µM, de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia, un anticuerpo anti-fosfo-serina 1 nM, dMerck Millipore, cat. n.º 35-001, y el anticuerpo del tipo de la IgG LANCE marcado con EU-W1024 0, nM, de Perkin-Elmer, producto n.º AD0077; como alternativa, puede usarse el anticuerpo del tipo de la IgG marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays), en una solución acuosa basada en EDTA (que comprendió EDTA 50 mM, 0,2 % (p/v) de albúmina de suero bovino en HEPES 100 mM y que tuvo un pH de 7,5).

25 La mezcla resultante se incubó a 22 °C durante 1 h para permitir que tuviera lugar la unión entre el péptido fosforilado biotinilado y los reactivos que se usaron para la detección. Después se determinó la cantidad del sustrato fosforilado en función de la transferencia de energía de resonancia por fluorescencia desde el compuesto quelado con Eu y la estreptavidina-XL. En este contexto, se determinó la emisión de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm después de una excitación a 350 nm, con un lector para TR-FRET, por ejemplo, un lector Rubystar o Pherastar (de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un lector Viewlux (de Perkin-Elmer). Se usó la proporción entre la emisión a 665 nm y a 622 nm como una medida de la cantidad de sustrato fosforilado. Se normalizaron los resultados (donde la reacción de la enzima en ausencia del inhibidor representó 0 % de inhibición, mientras que la reacción con todos los otros componentes del ensayo pero sin la enzima representó 100 % de inhibición). Los compuestos de prueba tendieron a ser analizados en la misma placa de microtitulación, en 10 concentraciones diferentes en el rango de entre 20 µM y 1 nM (20 µM, 5,9 µM, 1,7 µM, 0,51 µM, 0,15 µM, 44 nM, 13 nM, 3,8 nM, 1, 1 nM, 0,33 nM y 0,1 nM; se trata de una serie de diluciones de 1:3,4 en serie que fue preparada antes de poner en práctica el análisis, a partir de soluciones madre en DMSO concentradas 100 veces), con cada concentración por duplicado. El valor de la CI<sub>50</sub> se calculó a partir de un ajuste con 4 parámetros.

**Tabla 3. Resultados de la CI<sub>50</sub> que se obtuvieron en los análisis con las quinastas Bub1, CDK2 y Mps1**

Ejemplo n.º	Promedio de la CI <sub>50</sub> con Bub1 (mol/l)	Promedio de la CI <sub>50</sub> con CDK2 (mol/l)	Promedio de la CI <sub>50</sub> con Mps1 (mol/l)
1	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
2	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
3	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
4	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
5	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
6	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
7	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
8	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
9	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
10	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
11	3,80E-06	> 2,00E-05	> 2,00E-05

ES 2 634 014 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Promedio de la CI <sub>50</sub> con Bub1 (mol/l)	Promedio de la CI <sub>50</sub> con CDK2 (mol/l)	Promedio de la CI <sub>50</sub> con Mps1 (mol/l)
12	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
13	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
14	8,59E-06	> 2,00E-05	> 2,00E-05
15	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
16	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
17	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
18	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
19	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
20	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
21	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
22	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
23	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
24	3,10E-06	> 2,00E-05	> 2,00E-05
25	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
26	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
27	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
28	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
29	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
30	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
31	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
32	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
33	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
34	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
35	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
36		> 2,00E-05	> 2,00E-05
37	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
38	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
39	> 2,00E-05	> 2,00E-05	> 2,00E-05
40	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
41	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
42	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
43	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05

ES 2 634 014 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Promedio de la $CI_{50}$ con Bub1 (mol/l)	Promedio de la $CI_{50}$ con CDK2 (mol/l)	Promedio de la $CI_{50}$ con Mps1 (mol/l)
44	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
45	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
46	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
47	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
48	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
49	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
50	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
51	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
52	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
53	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
54	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
55	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
56	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
57	> 2,0E-05	> 2,0E-05	1,8E-05
58	> 2,0E-05	> 2,0E-05	1,9E-05
59	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
60	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
61	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
62	> 2,0E-05	6,5E-06	> 2,0E-05
63	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
64	1,5E-05	8,4E-06	> 2,0E-05
65	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
66	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
67	> 2,0E-05		> 2,0E-05
68	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
69	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
70	1,7E-06	> 2,0E-05	> 2,0E-05
71	> 2,0E-05	8,6E-06	> 2,0E-05
72	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
73	6,2E-06	> 2,0E-05	> 2,0E-05
74	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
75	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
76	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05



ES 2 634 014 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	Promedio de la $Cl_{50}$ con Bub1 (mol/l)	Promedio de la $Cl_{50}$ con CDK2 (mol/l)	Promedio de la $Cl_{50}$ con Mps1 (mol/l)
77	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
78	> 2,0E-05	> 2,0E-05	1,6E-05
79	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
80	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
81	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
82	1,5E-05		> 2,0E-05
83	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
84	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
85	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
86	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
87	1,1E-05	> 2,0E-05	
88	1,7E-05	> 2,0E-05	
89	2,1E-07	> 2,0E-05	> 2,0E-05
90	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
91	> 2,0E-05	> 2,0E-05	
92	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
93	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
94	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
95	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
96	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
97	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
98	> 2,0E-05	> 2,0E-05	1,8E-05
99	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
100	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
101	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
102	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
103	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
104	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
105	> 2,0E-05	> 2,0E-05	1,2E-05
106	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
107	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
108	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
109	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05

(continuación)

Ejemplo n.º	Promedio de la CI <sub>50</sub> con Bub1 (mol/l)	Promedio de la CI <sub>50</sub> con CDK2 (mol/l)	Promedio de la CI <sub>50</sub> con Mps1 (mol/l)
110	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
111	> 2,0E-05	> 2,0E-05	
112	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
113	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
114	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
115	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
116	> 2,0E-05	> 2,0E-05	3,6E-06
117	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
118	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
119	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
120	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
121	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05
122	> 2,0E-05	> 2,0E-05	> 2,0E-05

#### Ensayo del perfil de las quinasas (KINOMEScan™)

La plataforma de análisis KINOMEScan™, que es ofrecida como un servicio por DiscoverX Corporation (42501 Albrae Street, Fremont, CA 94538-3142, EE.UU.), se basa en un análisis de la unión competitiva en un sitio activo específico, que es apropiado para determinar de manera cuantitativa las interacciones entre los compuestos de prueba y más de 450 quinasas humanas y variantes de quinasas mutadas asociadas a diversas enfermedades. Los compuestos que pueden unirse al sitio activo de las quinasas y pueden impedir de manera directa (a través de un impedimento estérico) o indirecta (de manera alostérica) su unión a un ligando inmovilizado dan como resultado una disminución en la cantidad de quinasas que se capturan en el soporte sólido que se emplea. Por otro lado, las moléculas de prueba que no pueden unirse a las quinasas evidentemente no tienen efecto alguno sobre la cantidad de quinasas que se capturan en el soporte sólido. En este análisis, los "aciertos" se identifican sobre la base de la cantidad de quinasas que se capturan en presencia de los compuestos de prueba, en comparación con la cantidad de quinasas que se capturan en las muestras de control, mediante el uso de un procedimiento cuantitativo, preciso y ultrasensible que está basado en una qPCR, que es útil para detectar la marca asociada al ADN que está unido a la quinasas en cuestión. De manera similar, las constantes de disociación (Kd) para las interacciones entre los compuestos de prueba y las quinasas se calculan sobre la base de la cantidad de quinasas que se capturan en el soporte sólido, en función de la concentración de los compuestos de prueba. En este contexto, se analizaron diversos compuestos de acuerdo con la presente invención en DiscoverX Corporation (42501 Albrae Street, Fremont, CA 94538-3142, EE.UU.) con el protocolo que se describe más adelante (también se lo describe en Fabian y col., A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, Nat. Biotechnol., 23, 329-336 (2005), y en Karaman, M. W., y col., A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity, Nat. Biotechnol., 26, 127-132 (2008)).

En la mayoría de los análisis, se cultivaron cepas de fagos T7 marcados con quinasas de manera paralela, en bloques de 24 cavidades, en un huésped basado en *E. coli* que se obtuvo a partir de la cepa BL21. Las bacterias *E. coli* fueron cultivadas hasta alcanzar una fase logarítmica y fueron infectadas con fagos T7 provenientes de una solución madre congelada (con una multiplicidad de infección de 0,4). Posteriormente, se continuó con la incubación a 32 °C, con agitación, hasta que se produjo la lisis (90-150 minutos). Los lisados resultantes se centrifugaron (a 6000 x G) y se filtraron (a través de un tamiz de 0,2 µm) para eliminar los residuos de origen celular. Las quinasas restantes fueron producidas en células HEK-293, y después fueron marcadas con una molécula de ADN que fue apropiada para efectuar la detección basada en la qPCR. Por otra parte, se trataron esferas magnéticas recubiertas con estreptavidina con diversos ligandos que tomaron la forma de moléculas pequeñas biotiniladas, a temperatura ambiente durante 30 minutos, de manera tal de obtener resinas con las cuales pudieran analizarse las quinasas en función de la afinidad. Las esferas que comprendían los ligandos se bloquearon con un exceso de biotina y se lavaron con un amortiguador apropiado para el bloqueo (de SeaBlock (Pierce), que comprendió 1 % de BSA, 0,05 % de Tween 20 y DTT 1 mM), de modo tal de eliminar los ligandos no unidos y disminuir la unión no específica de los fagos. Las reacciones de unión se prepararon combinando las quinasas, las esferas que se emplearon para analizar

la afinidad, que comprendieron los ligandos, y los compuestos de prueba en un amortiguador de unión 1x (de SeaBlock, al 20 %, que comprendió PBS 0,17x con 0,05 % de Tween 20 y DTT 6 mM). Los compuestos de prueba fueron preparados como soluciones madre 40x en DMSO al 100 % y fueron diluidos directamente en la mezcla de reacción donde se llevó a cabo el análisis. Todas las reacciones se realizaron en placas de polipropileno de 384 cavidades, en un volumen final de 0,04 ml. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente, con agitación, y después se lavaron las esferas que se emplearon para analizar la afinidad con un amortiguador apropiado para el lavado (que comprendió PBS 1x con 0,05 % de Tween 20). Después, se suspendieron las esferas una vez más en un amortiguador apropiado para la elución (que comprendió PBS 1x con 0,05 % de Tween 20 y ligandos idénticos a los que se usaron para analizar la afinidad, excepto que no estuvieron biotinilados, en una concentración de 0,5  $\mu$ M) y se realizó una incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos, con agitación. La concentración de las quinasas en la fracción eluida se determinó por medio de una qPCR. Los compuestos se analizaron en la concentración indicada, y los resultados de las interacciones relacionadas con la unión primaria que se obtuvieron en este análisis se informaron como un porcentaje con relación al control, lo que implica que, cuanto más bajos fueron los valores obtenidos, mayor fue la inhibición. El cálculo del valor del porcentaje con relación al control se basó en la siguiente ecuación:  $100 \times (\text{señal obtenida con el compuesto de prueba} - \text{señal obtenida con el control positivo}) / (\text{señal obtenida con el control negativo} - \text{señal obtenida con el control positivo})$ , donde el control negativo comprendió DMSO y el control positivo comprendió un compuesto que se usó como control para la quinasa correspondiente.

**Tabla 4. Resultados del análisis del perfil del compuesto del ejemplo 20, con un total de 456 quinasas (de las cuales 395 fueron quinasas no mutadas)**

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
AAK1	22848	68
ABL1 (E255K) fosforilada	25	100
ABL1 (F317I) no fosforilada	25	100
ABL1 (F317I) fosforilada	25	86
ABL1 (F317 I) no fosforilada	25	100
ABL1 (F317 I) fosforilada	25	100
ABL1 (H396P) no fosforilada	25	100
ABL1 (H396P) fosforilada	25	92
ABL1 (M351T) fosforilada	25	90
ABL1 (Q252H) no fosforilada	25	100
ABL1 (Q252H) fosforilada	25	100
ABL1 (T315I) no fosforilada	25	100
ABL1 (T315I) fosforilada	25	87
ABL1 (Y253F) fosforilada	25	100
ABL1 no fosforilada	25	100
ABL1 fosforilada	25	100
ABL2	27	100
ACVR1	90	77
ACVR1B	91	100
ACVR2A	92	94
ACVR2B	93	91

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 µM) con relación al control
ACVRL1	94	100
ADCK3	56997	64
ADCK4	79934	100
AKT1	207	100
AKT2	208	90
AKT3	10000	100
ALK	238	77
ALK (C1156Y)	238	100
ALK (L1196M)	238	100
AMPK-alfa1	5562	92
AMPK-alfa2	5563	100
ANKK1	255239	100
ARK5	9891	85
ASK1	4217	90
ASK2	9064	73
AURKA	6790	100
AURKB	9212	100
AURKC	6795	73
AXL	558	90
BIKE	55589	62
BLK	640	100
BMPR1A	657	100
BMPR1B	658	95
BMPR2	659	100
BMX	660	95
BRAF	673	82
BRAF (V600E)	673	100
BRK	5753	55
BRSK1	84446	90
BRSK2	9024	100
BTK	695	98
BUB1	6 9 9	100

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
CAMK1	8536	68
CAMK1D	57118	87
CAMK1G	57172	86
CAMK2A	815	88
CAMK2B	816	82
CAMK2D	817	89
CAMK2G	818	75
CAMK4	814	100
CAMKK1	84254	80
CAMKK2	10645	74
CASK	8573	87
CDC2L1	984	92
CDC2L2	985	85
CDC2L5	8621	100
CDK11	23097	100
CDK2	1017	100
CDK3	1018	100
CDK4, ciclina D1	1019	85
CDK4, ciclina D3	1019	93
CDK5	1020	100
CDK7	1022	92
CDK8	1024	100
CDK9	1025	100
CDKL1	8814	100
CDKL2	8999	100
CDKL3	51265	66
CDKL5	6792	100
CHEK1	1111	73
CHEK2	11200	100
CIT	11113	80
CLK1	1195	58
CLK2	1196	77

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 µM) con relación al control
CLK3	1198	74
CLK4	57396	100
CSF1R	1436	100
CSF1R autoinhibida	1436	91
CSK	1445	100
CSNK1A1	14 52	92
CSNK1A1 I	122011	100
CSNK1D	1453	86
CSNK1E	1454	74
CSNK1G1	53944	90
CSNK1G2	1455	95
CSNK1G3	1456	70
CSNK2A1	1457	85
CSNK2A2	1459	100
CTK	4145	61
DAPK1	1612	88
DAPK2	23604	73
DAPK3	1613	72
DCAMKL1	9201	92
DCAMKL2	166614	98
DCAMKL3	85443	100
DDR1	780	77
DDR2	4921	100
DLK	7786	94
DMPK	1760	84
DMPK2	55561	79
DRAK1	9263	100
DRAK2	92 62	93
DYRK1A	1859	100
DYRK1B	9149	100
DYRK2	8445	96
EGFR	1956	98

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 µM) con relación al control
EGFR (E746 -A7 50 del)	1956	100
EGFR (G719C)	1956	95
EGFR (G719S)	1956	97
EGFR (L747-E749del, A750P)	1956	94
EGFR (L747-S752del, P753S)	1956	100
EGFR (L747-T751del, Sins)	1956	100
EGFR (L858R)	1956	96
EGFR (L858R, T790M)	1956	96
EGFR (L861Q)	1956	100
EGFR (S752-I759del)	1956	100
EGFR (T790M)	1956	100
EIF2AK1	27102	100
EPHA1	2041	95
EPHA2	1969	88
EPHA3	2042	95
EPHA4	2043	100
EPHA5	2044	99
EPHA6	285220	85
EPHA7	2045	100
EPHA8	2046	96
EPHB1	2047	96
EPHB2	2048	77
EPHB3	2049	82
EPHB4	2050	96
EPHB6	2051	92
ERBB2	2064	77
ERBB3	2065	99
ERBB4	2066	100
ERK1	5595	100
ERK2	5594	96
ERK3	5597	68
ERK4	5596	88

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
ERK5	5598	100
ERK8	225689	82
ERN1	2081	100
FAK	5747	94
FER	2241	100
FES	2242	94
FGFR1	2260	94
FGFR2	2263	80
FGFR3	2261	85
FGFR3 (G697C)	2261	87
FGFR4	2264	77
FGR	2268	80
FLT1	2321	74
FLT3	2322	80
FLT3 (D835H)	2322	83
FLT3 (D835Y)	2322	100
FLT3 (ITD)	2322	67
FLT3 (K663Q)	2322	75
FLT3 (N841I)	2322	84
FLT3 (R834Q)	2322	93
FLT3 autoinhibida	2322	100
FLT4	2324	87
FRK	2444	66
FYN	2534	57
GAK	2580	96
GCN2 (dominio de la quinasa 2, S808G)	440275	100
GRK1	6011	100
GRK4	2868	77
GRK7	131890	94
GSK3A	2931	68
GSK3B	2932	100
HASPIN	83903	100



(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
HCK	3055	59
HIPK1	204851	100
HIPK2	28996	100
HIPK3	10114	96
HIPK4	147746	97
HPK1	11184	60
HUNK	30811	93
ICK	22858	100
IGF1R	3480	100
IKK-alfa	1147	84
IKK-beta	3551	90
IKK-épsilon	9641	100
INSR	3643	98
INSRR	3645	76
IRAK1	3654	100
IRAK3	11213	100
IRAK4	51135	100
ITK	3702	100
JAK1 (dominio catalítico, JH1)	3716	100
JAK1 (dominio de la pseudoquinasa, JH2)	3716	71
JAK2 (dominio catalítico, JH1)	3717	100
JAK3 (dominio catalítico, JH1)	3718	82
JNK1	5599	100
JNK2	5601	100
JNK3	5602	100
KIT	3815	98
KIT (A829P)	3815	94
KIT (D816H)	3815	97
KIT (D816V)	3815	61
KIT (L576P)	3815	100
KIT (V559D)	3815	61
KIT (V559D, T670I)	3815	100

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 µM) con relación al control
KIT (V559D, V654A)	3815	96
KIT autoinhibida	3815	100
LATS1	9113	100
LATS2	26524	94
LCK	3932	94
LIMK1	3984	90
LIMK2	3985	94
LKB1	6794	100
LOK	6793	100
LRRK2	120892	95
LRRK2 (G2019S)	120892	92
LTK	4058	68
LYN	4067	76
LZK	9175	88
MAK	4117	100
MAP3K1	4214	84
MAP3K15	389840	100
MAP3K2	10746	100
MAP3K3	4215	100
MAP3K4	4216	84
MAP4K2	5871	99
MAP4K3	8491	83
MAP4K4	9448	100
MAP4K5	11183	89
MAPKAPK2	9261	89
MAPKAPK5	8550	100
MARK1	4139	97
MARK2	2011	83
MARK3	4140	93
MARK4	57787	100
MAST 1	22983	67
MEK1	5604	97

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
MEK2	5605	100
MEK3	5606	100
MEK4	6416	67
MEK5	5607	100
MEK6	5608	95
MELK	9833	100
MERTK	10461	98
MET	4233	100
MET (M1250T)	4233	100
MET (Y1235D)	4233	77
MINK	50488	100
MKK7	5609	100
MKNK1	8569	100
MKNK2	2872	100
MLCK	91807	88
MLK1	4293	100
MLK2	4294	78
MLK3	4296	90
MRCKA	8476	92
MRCKB	9578	61
MST1	6789	79
MST1R	4486	100
MST2	6788	100
MST3	8428	75
MST4	51765	100
MTOR	2475	100
MUSK	4593	91
MYLK	4638	87
MYLK2	85366	100
MYLK4	340156	100
MYO3A	53904	86
MYO3B	140469	100

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
NDR1	11329	100
NDR2	23012	75
NEK1	4750	100
NEK10	152110	84
NEK11	79858	92
NEK2	4751	100
NEK3	4 7 52	97
NEK4	6787	99
NEK5	341676	100
NEK6	10783	100
NEK7	140609	79
NEK9	91754	78
NIK	9020	96
NIM1	167359	77
NLK	51701	100
OSR1	9943	97
p38-alfa	1432	90
p38-beta	5600	100
p38-delta	5603	100
p38-gamma	6300	58
PAK1	5058	100
PAK2	5062	100
PAK3	5063	100
PAK4	10298	100
PAK6	5 6 924	100
PAK7	57144	94
PCK1	5127	100
PCK2	5128	100
PCK3	5129	82
PDGFRA	5156	100
PDGFRB	5159	89
PDPK1	5170	86

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 µM) con relación al control
PFCDPK1 ( <i>P. falciparum</i> )	812762	100
PFPK5 ( <i>P. falciparum</i> )	813841	100
PFTAIRE2	65061	84
PFTK1	5218	93
PHKG1	5260	70
PHKG2	5261	99
PIK3C2B	5287	100
PIK3C2G	5288	86
PIK3CA	5290	100
PIK3CA (C420R)	5290	96
PIK3CA (E542K)	5290	81
PIK3CA (E545A)	5290	95
PIK3CA (E545K)	5290	84
PIK3CA (H1047 I)	5290	56
PIK3CA (H1047Y)	5290	100
PIK3CA (I800 I)	5290	93
PIK3CA (M1043I)	5290	76
PIK3CA (Q546K)	5290	66
PIK3CB	5291	83
PIK3CD	5293	100
PIK3CG	5294	99
PIK4CB	5298	78
PIM1	5292	100
PIM2	11040	100
PIM3	415116	100
PIP5K1A	8394	100
PIP5K1C	23396	100
PIP5K2B	8396	86
PIP5K2C	79837	100
PKAC-alfa	5566	91
PKAC-beta	5567	82
PKMYT1	9088	100

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
PKN1	5585	61
PKN2	5586	100
PKNB ( <i>M. tuberculosis</i> )	887072	100
PLK1	5347	87
PLK2	10769	90
PLK3	1263	92
PLK4	10733	100
PRKCD	5580	85
PRKCE	5581	75
PRKCH	5583	100
PRKCI	5584	100
PRKCQ	5588	76
PRKD1	5587	88
PRKD2	25865	91
PRKD3	23683	97
PRKG1	5592	90
PRKG2	5593	100
PRKR	5610	100
PRKX	5613	75
PRP4	8899	87
PYK2	2185	100
QSK	23387	91
RAF1	5894	100
RET	5979	88
RET (M918T)	5979	78
RET (V804L)	5979	89
RET (V804M)	5979	100
RIOK1	83732	100
RIOK2	55781	77
RIOK3	8780	91
RIPK1	8737	99
RIPK2	8767	66

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
RIPK4	54101	100
RIPK5	25778	100
ROCK1	6093	81
ROCK2	9475	100
ROS1	6098	89
RPS6KA4 (extremo N del dominio de la quinasa 1)	8986	93
RPS6KA4 (extremo C del dominio de la quinasa 2)	8986	88
RPS6KA5 (extremo N del dominio de la quinasa 1)	9252	100
RPS6KA5 (extremo C del dominio de la quinasa 2)	9252	100
RSK1 (extremo N del dominio de la quinasa 1)	6195	95
RSK1 (extremo C del dominio de la quinasa 2)	6195	86
RSK2 (extremo N del dominio de la quinasa 1)	6197	100
RSK2 (extremo C del dominio de la quinasa 2)	6197	100
RSK3 (extremo N del dominio de la quinasa 1)	6196	72
RSK3 (extremo C del dominio de la quinasa 2)	6196	79
RSK4 (extremo N del dominio de la quinasa 1)	27330	100
RSK4 (extremo C del dominio de la quinasa 2)	27330	75
S6K1	6198	100
SBK1	388228	91
SGK	6446	100
SgK110	10013082 7	100
SGK2	10110	100
SGK3	23678	100
SIK	150094	100
SIK2	23235	84
SLK	9748	95
SNARK	81788	100
SNRK	54861	100
SRC	6714	100
SRMS	6725	100
SRPK1	6732	86
SRPK2	6733	100

(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
SRPK3	26576	87
STK16	8576	100
STK3 3	65975	100
STK3 5	140901	84
STK3 6	27148	75
STK3 9	27347	100
SYK	6850	90
TAK1	6885	100
TAOK1	57551	100
TAOK2	9344	100
TAOK3	51347	100
TBK1	29110	91
TEC	7006	100
TESK1	7016	78
TGFBR1	7046	100
TGFBR2	7048	100
TIE1	7075	100
TIE2	7010	100
TLK1	9874	84
TLK2	11011	94
TNIK	23043	100
TNK1	8711	86
TNK2	10188	93
TNNI3K	51086	85
TRKA	4914	100
TRKB	4915	90
TRKC	4916	93
TRPM6	140803	83
TSSK1B	83942	100
TTK	7272	72
TXK	7294	71
TYK2 (dominio catalítico, JH1)	7297	100



(continuación)

Nomenclatura del gen en KINOMEScan	ID del gen en Entrez	% de actividad del compuesto del ejemplo 20 (10 $\mu$ M) con relación al control
TYK2 (dominio de la pseudoquinasa, JH2)	7297	100
TYRO3	7301	56
ULK1	8408	100
ULK2	9706	100
ULK3	25989	100
VEGFR2	3791	100
VRK2	7444	100
WEE1	7465	100
WEE2	494551	100
WNK1	65125	100
WNK3	65267	100
YANK1	202374	100
YANK2	55351	100
YANK3	282974	67
YES	7525	90
YSK1	10494	100
YSK4	80122	100
ZAK	51776	78
ZAP70	7535	88

**Ensayo de la proliferación:**

Se colocaron células tumorales cultivadas (que habían sido adquiridas en la ATCC, con la excepción de las células HeLa-MaTu y HeLa-MaTu-ADR, que habían sido adquiridas en EPO, GmbH, Berlín) en una densidad de entre 1000 y 5000 células/cavidad, en función de la velocidad de crecimiento que presentaba la línea en cuestión, en una placa de titulación múltiple de 96 cavidades, en 200  $\mu$ l del medio de cultivo apropiado, con la adición de 10 % de suero fetal de ternero. Después de 24 horas, las células en una placa (la placa que correspondió al punto de partida) fueron coloreadas con violeta cristalino (véase la descripción más adelante), mientras que el medio en las otras placas fue reemplazado por un medio de cultivo fresco (200  $\mu$ l), al cual se agregaron los compuestos de prueba en diversas concentraciones (0  $\mu$ M y diversas concentraciones en el intervalo de entre 0,001 y 10  $\mu$ M; la concentración final en el disolvente, dimetil sulfoxido, fue de 0,5 %). Las células fueron incubadas durante 4 días en presencia de los compuestos de prueba. La proliferación de las células se determinó coloreándolas con violeta cristalino. Para ello, las células se fijaron a temperatura ambiente durante 15 minutos mediante la adición de 20  $\mu$ l de una solución de aldehído glutárico al 11 % por punto de medición. Después de someter las células fijadas a tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. Las células se colorearon agregando 100  $\mu$ l de una solución de violeta cristalino al 0,1 % (con un pH de 3,0) por punto de medición. Después de someter las células fijadas a otros tres ciclos de lavado con agua, se secaron las placas a temperatura ambiente. El colorante se disolvió agregando 100  $\mu$ l de una solución de ácido acético al 10 % por punto de medición. La absorción se determinó por medio de un análisis fotométrico, con una longitud de onda de 595 nm. La cantidad de células presentes, que se expresó como un porcentaje, se calculó sometiendo los resultados que se obtuvieron a una normalización en función del resultado de la absorción que se había obtenido en la placa correspondiente al punto de partida (que representó 0 %) y del resultado de la absorción que se obtuvo en las células sin tratar (0  $\mu$ M, que representó 100 %). El valor de la  $CI_{50}$  se obtuvo por medio de un ajuste basado en 4 parámetros.

**Tabla 5. Líneas de células con las que se analizaron los compuestos, que son ejemplos de las indicaciones que se detallan**

Indicación tumoral	Línea de células
Cáncer de cuello uterino	HeLa HeLa-MaTu-ADR
Cáncer de las células pulmonares no pequeñas (NSCLC)	NCI-H460
Cáncer de próstata	DU145
Cáncer de colon	Caco2
Melanoma	B16F10

5

**Tabla 6. Inhibición de la proliferación de las células HeLa, HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por parte de diversos compuestos de acuerdo con la presente invención; el valor de la  $CI_{50}$  (la concentración apropiada para obtener 50 % del efecto de inhibición máximo) está expresado en mol/l**

Ejemplo n.º	HeLa	HeLa-MaTu-ADR	NCI- H4 60	DU145	Caco2	B16F10
1	8,8E-06					
2	> 1,0E-05					
3	7,7E-06					
4	3,2E-06	1,8E-06	2,0E-06	6,9E-06	2,4E-06	2,7E-06
5	> 1,0E-05					
6	3,2E-06	1,9E-06	2,1E-06	3,0E-06	2,3E-06	2,3E-06
7	3,0E-06					
8	> 1,0E-05					
9	2,4E-06					
10	7,2E-06					
11	3,7E-06					
12	9,5E-06					
13	> 1,0E-05					
14	1,0E-06					
15	> 1,0E-05					
16	> 1,0E-05					
17	> 1,0E-05					
18	7,5E-06					
19	2,5E-06	4,1E-07	1,5E-06	2,5E-06	9,7E-07	1,8E-06
20	1,1E-06	5,0E-07	4,4E-07	6,0E-07	5,5E-07	5,3E-07
21	> 1,0E-05					
22	1,3E-06	7,6E-07	7,9E-07	2,2E-06	1,6E-06	9,5E-07
23	1,8E-06	2,7E-06	2,2E-06	9,4E-06	2,4E-06	8,4E-06

ES 2 634 014 T3

(continuación)

Ejemplo n.º	HeLa	HeLa-MaTu-ADR	NCI- H4 60	DU145	Caco2	B16F10
24	> 1,0E-05					
25	> 1,0E-05					
26	4,4E-06					
27	2,0E-06	2,4E-07	2,2E-07	3,5E-07	4,5E-07	2,2E-07
28	1,6E-06	1,2E-07	9,9E-08	3,2E-07	2,1E-07	1,3E-07
29	2,8E-06					
30	1,6E-06					
31	> 1,0E-05					
32	8,3E-06					
33	2,2E-06	8,5E-07	1,2E-06	1,3E-06	7,4E-07	1,4E-06
34	6,7E-06					
35	1,2E-06	6,1E-07	1,6E-06	2,4E-06	1,6E-06	1,7E-06
36	9,9E-06					
37	> 1,0E-05					
38	5,3E-06					
39	6,7E-06					
40	5,6E-07	3,3E-07	2,9E-07	5,9E-07	4,7E-07	4,4E-07
41	1,3E-06	6,4E-07	3,5E-07	7,5E-07	1,7E-07	6,8E-07
42	1,2E-06					
43	4,2E-07	2,6E-07	1,3E-07	4,2E-07	3,8E-07	2,3E-07
44	2,4E-06					
45	3,4E-07	3,0E-07	1,0E-07	4,6E-07	3,8E-07	1,9E-07
46	1,3E-07	1,1E-07	8,6E-08	1,8E-07	1,1E-07	1,2E-07
47	3,7E-07	8,3E-08	1,8E-07	4,9E-08	3,6E-07	1,1E-07
48	5,8E-07	3,5E-07	2,1E-07	6,0E-07	4,3E-07	4,3E-07
49	4,4E-06					
50	4,5E-07	2,1E-07	5,2E-07	4,1E-07	2,7E-07	3,0E-07
51	5,7E-07	3,7E-07	2,8E-07	1,6E-07	6,9E-08	4,7E-07
52	2,4E-07	1,3E-07	1,3E-07	3,1E-07	1,9E-07	2,3E-07
53	1,0E-06	3,1E-07	5,2E-07	9,8E-07	2,0E-07	2,2E-07
54	8,0E-07	6,5E-07	2,1E-07	1,2E-06	1,3E-06	8,6E-07
55	9,2E-07	1,4E-07	3,0E-07	3,9E-07	1,5E-07	3,8E-07

ES 2 634 014 T3

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>HeLa</b>	<b>HeLa-MaTu-ADR</b>	<b>NCI- H4 60</b>	<b>DU145</b>	<b>Caco2</b>	<b>B16F10</b>
56	7,9E-07	3,7E-07	3,7E-07	5,4E-07	5,6E-07	4,7E-07
57	2,9E-06					
58	1,5E-06					
59	9,9E-07					
60	7,3E-07	2,4E-07	2,3E-07	4,3E-07	2,2E-07	2,5E-07
61	7,7E-06					
62	4,2E-07		1,4E-07	2,9E-07	1,9E-07	1,4E-07
63	4,1E-06					
64	1,6E-06	2,7E-07	2,6E-07	4,7E-07	7,2E-07	4,7E-07
65	2,8E-06					
66	2,6E-06					
67	7,7E-07	1,8E-07	2,1E-07	3,2E-07	2,1E-07	1,6E-07
68	1,0E-06	3,2E-07	3,5E-07	5,7E-07	2,4E-07	3,3E-07
69	7,0E-06					
70	6,4E-06					
71	3,8E-07	2,3E-07	1,8E-07	4,3E-07	2,4E-07	2,2E-07
72	1,7E-06					
73	1,2E-06	1,0E-07	6,2E-07	5,1E-07	3,2E-07	3,9E-07
74	2,6E-07	1,3E-07	1,2E-07	1,9E-07	1,6E-07	1,7E-07
75	1,9E-06	5,3E-07	2,9E-06	2,9E-06	1,3E-06	3,0E-06
76	2,6E-06					
77	2,0E-07	9,4E-08	1,8E-07	2,8E-07	1,8E-07	2,2E-07
78	2,5E-06	1,1E-06	3,0E-06	3,0E-06	1,5E-06	2,0E-06
79	8,0E-07	3,5E-07	3,4E-07	6,5E-07	3,5E-07	5,1E-07
80	4,4E-06					
81	3,8E-07	2,3E-07	2,4E-07	6,8E-07	2,1E-07	2,0E-07
82	1,1E-07	1,3E-07	5,6E-08	2,7E-07	1,7E-07	1,4E-07
83	9,2E-07	3,7E-07	2,6E-07	7,4E-07	3,5E-07	2,5E-07
84	2,9E-07	3,3E-07	1,8E-07	8,4E-07	2,4E-07	2,9E-07
85	1,0E-06	3,6E-07	4,2E-07	7,0E-07	3,7E-07	5,0E-07
86	1,0E-06	2,6E-07	1,7E-07	5,1E-07	3,1E-07	3,2E-07
87	2,8E-06					
88	2,1E-06					

ES 2 634 014 T3

(continuación)

<b>Ejemplo n.º</b>	<b>HeLa</b>	<b>HeLa-MaTu- ADR</b>	<b>NCI- H4 60</b>	<b>DU145</b>	<b>Caco2</b>	<b>B16F10</b>
89	3,6E-06					
90	1,0E-05					
91	9,7E-06					
92	1,0E-05					
93	1,0E-05					
94	1,0E-05					
95	1,2E-06					
96	1,0E-05					
97	1,0E-05					
98	1,0E-05					
99	3,3E-06					
100	1,0E-05					
101	7,2E-06					
102	7,3E-06					
103	2,9E-06					
104	1,0E-05					
105	1,0E-05					
106	3,7E-06					
107	4,9E-06					
108	1,0E-05					
109	5,0E-06					
110	1,5E-06					
111	2,1E-06					
112	2,0E-06					
113	8,8E-07					
114	1,1E-06	6,9E-07	5,2E-07	1,3E-06	9,8E-07	1,2E-06
115	1,3E-06					
116	3,2E-06					
117	3,2E-06					
118	1,7E-06					
119	3,3E-06					
120	1,9E-06					
121	3,3E-06					

(continuación)

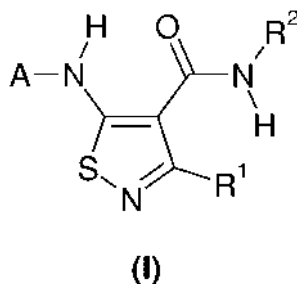
<b>Ejemplo n.º</b>	<b>HeLa</b>	<b>HeLa-MaTu-ADR</b>	<b>NCI- H4 60</b>	<b>DU145</b>	<b>Caco2</b>	<b>B16F10</b>
122	1,8E-06					

5 Por lo tanto los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para inhibir de manera eficaz el punto de verificación del ensamblaje del huso y la proliferación de las células tumorales, por lo que pueden resultar apropiados en el contexto del tratamiento o la profilaxis de cualquier enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia descontrolados de las células, con una respuesta inmune inapropiada mediada por las células o con una respuesta inflamatoria inapropiada mediada por las células, particularmente donde la enfermedad relacionada con un crecimiento, una proliferación y/o una supervivencia descontrolados de las células, con una respuesta inmune inapropiada mediada por las células o con una respuesta inflamatoria inapropiada mediada por las células es un tumor hematológico o un tumor sólido, por ejemplo, una leucemia, un tumor asociado al síndrome mielodisplásico, un linfoma maligno, un tumor en la cabeza o en el cuello, un tumor en el tórax, como es el caso de los tumores asociados a las células pequeñas o las células no pequeñas en los pulmones, un tumor gastrointestinal, un tumor endocrino, un tumor en las mamas, un tumor en otro órgano femenino, un tumor en el tracto urinario, tal como un tumor en los riñones, en la vejiga o en la próstata, un tumor en la piel o un sarcoma, y/o una metástasis de cualquiera de estos tumores.

15

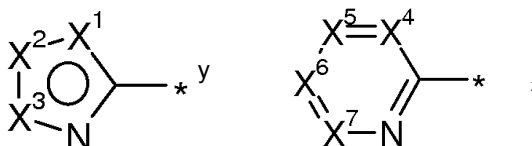
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que:

5 A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en las que uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representan carbono como átomos del anillo, y en las que  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo o uno de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representa un átomo de N, y los otros de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo, y

10 en las que  $X^1$  y  $X^2$  o  $X^2$  y  $X^3$  o  $X^4$  y  $X^5$  o  $X^5$  y  $X^6$  o  $X^6$  y  $X^7$  opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y cuyo anillo es insaturado o parcialmente saturado, y en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en

15 forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo  $C_1$ - $C_6$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , cicloalquiloxi  $C_3$ - $C_6$ , hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros,  $COOR^3$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $NR^4R^5$ ,

dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  o alcoxi  $C_1$ - $C_3$ ,

$R^1$  representa un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$ ,

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridinilo,

25 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo  $C_1$ - $C_6$ , haloalquilo  $C_1$ - $C_6$ , alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , haloalcoxi  $C_1$ - $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_6$ , cicloalquiloxi  $C_3$ - $C_6$ , hidroxilo, un átomo de halógeno, fenilo, feniloxi,

dichos grupos fenilo y feniloxi están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

30 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo  $C_1$ - $C_3$  o alcoxi  $C_1$ - $C_3$ ,

$R^3$  representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,

$R^4$  representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,

35  $R^5$  representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
o,

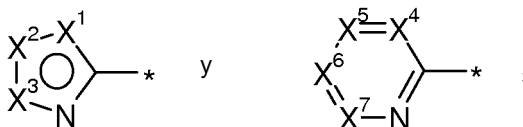
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

5 un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en las que uno de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

en las que X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo o uno de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representa un átomo de N, y los otros de X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup>, X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> representan carbono como átomos del anillo, y

15 en las que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> o X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> o X<sup>4</sup> y X<sup>5</sup> o X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> o X<sup>6</sup> y X<sup>7</sup> opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y en las que el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula,

20 dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros, COOR<sup>3</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

25 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridinilo,

30 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquiloxi C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxilo, un átomo de halógeno, fenilo, feniloxi,

dichos grupos fenilo y feniloxi están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

35 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>3</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

40 R<sup>5</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado

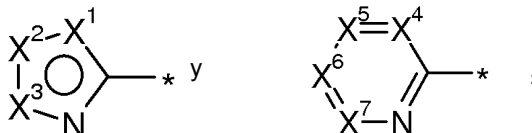


entre el grupo que consiste en O, N y S,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que:

5 A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en las que uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representan carbono como átomos del anillo, y

en las que  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo o uno de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representa un átomo de N, y los otros de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo, y

10 en las que  $X^1$  y  $X^2$  o  $X^2$  y  $X^3$  o  $X^4$  y  $X^5$  o  $X^5$  y  $X^6$  o  $X^6$  y  $X^7$  opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y en el que el anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

15 en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , cicloalquiloxi  $C_3-C_6$ , hidroxilo, un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros,  $COOR^3$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $NR^4R^5$ , dichos fenilo y heteroarilo de 5 miembros están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

20 un átomo de halógeno, o un grupo alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ ,

$R^1$  representa un grupo metilo,

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridinilo,

25 dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquiloxi  $C_3-C_6$ , un átomo de halógeno, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi  $C_1-C_3$ ,

30  $R^3$  representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^4$  representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^5$  representa:

35 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre  $C_1-C_6$ -alquilo, o,

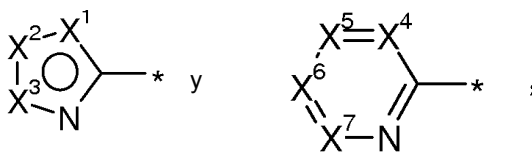
$R^4$  y  $R^5$  junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S,

40 o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en las que uno de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representa un N, O o S como átomo del anillo y los otros de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  representan carbono como átomos del anillo, y

en las que  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo o uno de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representa un átomo de N, y los otros de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo, y

5 en las que  $X^1$  y  $X^2$  o  $X^2$  y  $X^3$  o  $X^4$  y  $X^5$  o  $X^5$  y  $X^6$  o  $X^6$  y  $X^7$  opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, y cuyo anillo es insaturado o parcialmente saturado, y

10 en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , un átomo de halógeno, ciano, fenilo, heteroarilo de 5 miembros,  $COOR^3$ ,  $CONR^4R^5$ ,  $NR^4R^5$ ,

$R^1$  representa un grupo metilo,

$R^2$  representa un grupo seleccionado entre:

15 fenilo o piridinilo, dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un átomo de halógeno, fenilo, fenilo, fenilo,

20 dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de halógeno, o un grupo alcoxi  $C_1-C_3$ ,

$R^3$  representa:

un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^4$  representa:

25 un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ ,

$R^5$  representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ , o,

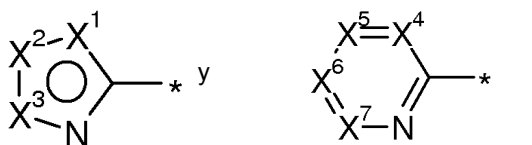
$R^4$  y  $R^5$  junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

30 un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros en el que el heterocicloalquilo de 6 miembros contiene un heteroátomo adicional que es O,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



35 en las que  $X^1$  representa un O o S como átomo del anillo y  $X^2$  y  $X^3$  representan carbono como átomos del anillo, y

en las que  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo o uno de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representa un átomo de N, y los otros de  $X^4$ ,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  representan carbono como átomos del anillo, y

40 en las que  $X^2$  y  $X^3$  o  $X^4$  y  $X^5$  o  $X^6$  y  $X^7$  opcionalmente forman parte de un anillo de 5 miembros o 6 miembros adicional, dicho anillo de 5 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que se selecciona

entre el grupo que consiste en N y S, y es insaturado, y dicho anillo de 6 miembros opcionalmente contiene un heteroátomo adicional que es N, y es insaturado, en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, dicho grupo heteroarilo, que es monocíclico o bicíclico, está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de cloro, flúor o bromo, o un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, ciano, fenilo, imidazol-1-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, pirazol-1-ilo, COOR, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo, dichos fenilo y piridinilo están opcionalmente sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

metilo, etilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ciclohexiloxi, un átomo de cloro o flúor, feniloxi,

dicho grupo feniloxi está opcionalmente sustituido, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

un átomo de flúor, o metoxi,

R<sup>3</sup> representa un grupo seleccionado entre:

metilo o etilo,

R<sup>4</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo,

R<sup>5</sup> representa:

un átomo de hidrógeno, o un grupo metilo, o un grupo etilo, o,

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> junto con el nitrógeno al cual están unidos representan:

un anillo pirrolidina, o un anillo morfolina,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

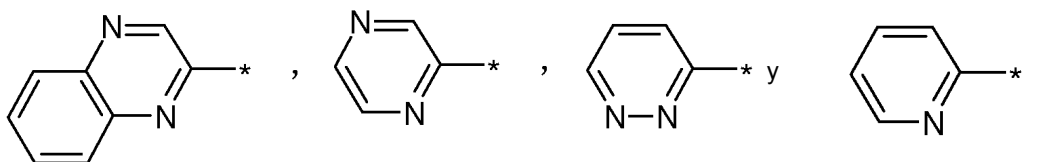
N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(pirazin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[[3-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(4-fenilpirimidin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(2-Cianopirimidin-4-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(3-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-5-[[6-(1fí-imidazol-1-il)pirimidin-4-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(quinazolin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-(1,3-Benzoxazol-2-ilamino)-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-(1,3-Benzotiazol-2-ilamino)-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[[6-(metilamino)pirimidin-4-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-5-[(4-metoxipirimidin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-5-[(4-etilpirimidin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-5-[[6-fluoroquinoxalin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[[3-metilquinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[[8-metilquinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(6-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(3-Cianopirazin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;

- 5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 2-({4-[(2-etilfenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;  
 5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5 2-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;  
 2-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;  
 6-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-nicotinato de metilo;  
 5-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-pirazin-2-carboxilato de metilo;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(8-metilquinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 10 5-[(3-Cianopirazin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(2-metilquinazolin-4-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(3-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(6-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(2-Etilfenil)-3-metil-5-[(2-metilieno[2,3-d]pirimidin-4-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 15 5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(7-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(7-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(5,6-Difluoroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 20 5-[(7-Fluoroquinoxalin-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(6-fluoroquinoxalin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-5-[(4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 25 N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(5-(dimetilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[(4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-[(5-cianopiridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[(4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 30 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-[(4-cianopiridin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-({4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxilato de etilo;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-(pirazin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-(pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[(7-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 35 5-({4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)pirazin-2-carboxilato de metilo;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[(6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Diclorofenil)-3-metil-5-[(6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[(6-(1,3-oxazol-2-il)pirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 40 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[(6-(1H-pirazol-1-il)pirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-(pirazin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 6-({4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-pirazin-2-carboxilato de metilo;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[(6-(1f-pirazol-1-il)pirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[(6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 45 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-[(6-metilpirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 6-({4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N-metilpirazin-2-carboxamida;  
 5-[(6-Cloropirazin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(6-metoxipirazin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 6-({4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N-etilpirazin-2-carboxamida;  
 50 5-[(5-Cloropirazin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-({4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N-metilpirazin-2-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(6-etilpirazin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(5-Bromopirazin-2-il)amino]-N-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(6-etilamino)pirazin-2-il]amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 55 N-(3,4-Difluorofenil)-5-[(5-etilpirazin-2-il)amino]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 6-({4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N-metilpiridazin-3-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-[(6-(trifluorometil)piridazin-3-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 60 N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(6-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(6-Cloroquinoxalin-2-il)amino]-N-(2-etilfenil)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(6-Metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(6-Fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 65 N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(1,3)tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,2-tiazol-4-carboxamida;

- 2-({4-[(2-etilfenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-oxazol-4-carboxilato de metilo;  
 2-({4-[(2-etilfenil)-carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;  
 N-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-3-metil-5-{{5-(morfolin-4-ilcarbonil)-1,3-tiazol-2-il}amino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-Metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5 2-({4-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-4-metil-1,3-tiazol-5-carboxilato de etilo;  
 2-({4-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo;  
 2-({4-[(3,4-difluoro-fenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo;  
 2-({4-[(3,4-difluoro-fenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-5-{{4-(etilcarbamoil)-1,3-tiazol-2-il}amino)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 10 2-({4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-1,3-oxazol-4-carboxilato de etilo;  
 6-{{4-[(6-metoxipiridin-3-il)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)pirazin-2-carboxilato de metilo;  
 N-(3,4-Diclorofenil)-3-metil-5-{{4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il}amino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-3-metil-5-{{7-(trifluorometil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il}amino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 15 6-{{4-[(3,4-Difluoro-fenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N,N-dimetil-pirazin-2-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-5-{{6-(dimetilamino)pirazin-2-il}amino)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-{{6-(pirrolidin-1-ilcarbonil)pirazin-2-il}amino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-{{6-(morfolin-4-ilcarbonil)pirazin-2-il}amino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 2-({4-[(3,4-Difluorofenil)-carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N-metiliso-nicotinamida;  
 5-{{4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il}amino)-N,N-dimetilpirazin-2-carboxamida;  
 20 5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-isopropoxipiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-3-metil-N-(6-fenoxipiridin-3-il)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 3-Metil-N-(6-fenoxipiridin-3-il)-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-[6-(2,4-Difluorofenoxi)piridin-3-il]-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-[6-(2,4-difluorofenoxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 25 N-[6-(Ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-[6-(4-Metoxifenoxi)piridin-3-il]-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-[6-(4-metoxifenoxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 5-[(4-Cianopiridin-2-il)amino]-N-[6-(ciclohexiloxi)piridin-3-il]-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-Etoxipiridin-3-il)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 30 5-[(5-Cianopiridin-2-il)amino]-N-(6-metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
 N-(6-Metoxi-5-metilpiridin-3-il)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida; y  
 N-(6-Isopropoxipiridin-3-il)-3-metil-5-(quinoxalin-2-ilamino)-1,2-tiazol-4-carboxamida.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



- 35 en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, dicho grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

un grupo trifluorometilo, ciano, o CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>1</sup> representa un grupo metilo,

R<sup>2</sup> representa un grupo seleccionado entre:

- 40 fenilo o piridin-3-ilo,  
 dichos fenilo y piridinilo están sustituidos, una o dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

metoxi, un átomo de cloro o flúor,

R<sup>4</sup> representa:

- 45 un átomo de hidrógeno,

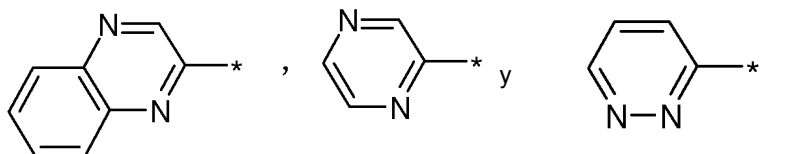
R<sup>5</sup> representa:

un grupo metilo,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

8. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 7, en el que:

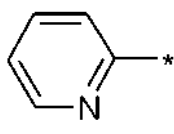
A representa un grupo heteroarilo seleccionado entre:



en las que \* indica el punto de unión de dichos grupos con el resto de la molécula, dicho grupo heteroarilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

5 un grupo trifluorometilo, o  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  
o,

A representa un grupo:



en la que \* indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula,

10 dicho grupo está sustituido con un grupo ciano,  
 $\text{R}^1$  representa un grupo metilo,  
 $\text{R}^2$  representa un grupo seleccionado entre:

fenilo o piridin-3-ilo,  
dicho fenilo está sustituido, dos veces, en forma idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

15 un átomo de cloro o flúor,  
y,

dicho piridinilo está sustituido con un sustituyente seleccionado entre:

metoxi,

$\text{R}^4$  representa:

20 un átomo de hidrógeno,

$\text{R}^5$  representa:

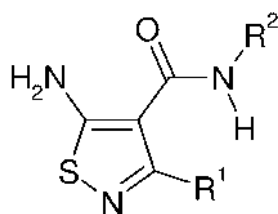
un grupo metilo,

o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, o una mezcla de los mismos.

25 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 y 8, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

30 N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-{{6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]amino}-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
5-{{4-[(3,4-Difluorofenil)carbamoil]-3-metil-1,2-tiazol-5-il]amino}-N-metilpirazin-2-carboxamida;  
N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-{{5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-{{6-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
N-(3,4-Difluorofenil)-3-metil-5-{{6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino}-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
N-(6-metoxipiridin-3-il)-3-metil-5-{{5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}-1,2-tiazol-4-carboxamida;  
N-(4-Cloro-3-fluorofenil)-5-{{4-cianopiridin-2-il]amino}-3-metil-1,2-tiazol-4-carboxamida; y  
N-(3,4-Diclorofenil)-3-metil-5-{{6-(trifluorometil)quinoxalin-2-il]amino}-1,2-tiazol-4-carboxamida.

35 10. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, dicho procedimiento comprende el paso de permitir que un compuesto intermedio de fórmula general (II):

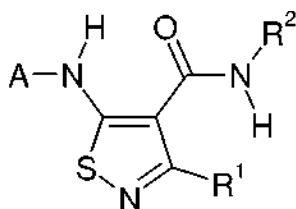


(II)

en la que R1 y R2 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, reaccione con un compuesto de fórmula general (III):



- 5 en la que A es como se ha definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y X representa un átomo de halógeno, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo o yodo, o un grupo perfluoroalquilsulfonato, por ejemplo, un grupo trifluorometilsulfonato o un grupo nonafluorobutilsulfonato, o un ácido borónico, dando así un compuesto de fórmula general (I):



(I)

- 10 en la que A, R1 y R2 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

11. Un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I), o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal del mismo, particularmente una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

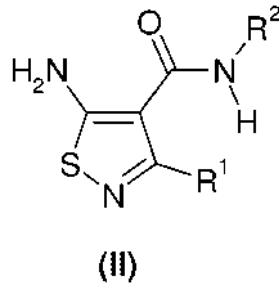
13. Una combinación farmacéutica que comprende:

- uno o más primeros principios activos seleccionados entre un compuesto de la fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y
- uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes quimioterapéuticos anticancerígenos.

14. Uso de un compuesto de la fórmula general (I) o de un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, particularmente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un medicamento para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 14, en el que dicha enfermedad es una enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, una respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada, particularmente en que la enfermedad de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolados, respuesta inmune celular inapropiada o respuesta inflamatoria celular inapropiada es un tumor hematológico o un tumor sólido y/o sus metástasis, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores cerebrales y metástasis cerebral, tumores del tórax incluyendo tumores de pulmón de células pequeñas y de células no pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endocrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de la piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

16. Uso de un compuesto de fórmula general (II):



5 en la que R1 y R2 son como se han definido para el compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la preparación de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.