

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 340**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2006 PCT/JP2006/315328**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2007 WO07015528**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2006 E 06782197 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 1921077**

54 Título: **Agentes para tratar y/o prevenir trastornos del sueño**

30 Prioridad:

02.08.2005 JP 2005223547

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

22.11.2017

73 Titular/es:

**KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (100.0%)
1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku
Tokyo 100-8185, JP**

72 Inventor/es:

**UESAKA, NORIAKI;
ICHIKAWA, SHUNJI y
NAKAJIMA, TAKAO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 643 340 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

Agentes para tratar y/o prevenir trastornos del sueño

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a agentes terapéuticos y/o preventivos para un trastorno del sueño seleccionado de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna que comprenden un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Técnica antecedente

Se han propuesto diversas clasificaciones para los trastornos del sueño basándose en sus síntomas y causas, como se indica a continuación a modo de ejemplo.

10 (i) La Clasificación Diagnóstica de Trastornos del Sueño y la Excitación (Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders (DSCAD)) se propuso en 1979 por la Asociación de Centros de Trastornos del Sueño (Association of Sleep Disorders Centers (ASDC)) de los Estados Unidos (Sleep, Vol. 2, p. 1-154, 1979). Esta es la clasificación más antigua que agrupa trastornos del sueño en vista de "Disorders of Initiating and Maintaining Sleep (DIMS)".

15 DSCAD clasifica los trastornos del sueño de forma general en nueve categorías: (1) insomnio psicofisiológico; (2) trastornos del sueño asociados con trastornos mentales; (3) trastornos del sueño asociados con un uso regular de fármacos y alcohol; (4) insomnios asociados con trastornos de la respiración inducidos por el sueño; (5) trastornos del sueño asociados con mioclonías nocturnas y síndrome de las piernas inquietas (RLS, por sus siglas en inglés); (6) trastornos del sueño por otros trastornos, fármacos y condiciones ambientales; (7) insomnios de inicio en la infancia; (8) otros tipos de insomnio; y (9) anomalías del sueño sin síntomas de insomnio. Cada una de estas
20 categorías se basa en el estado del trastorno.

(ii) La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD) se informó en 1990 por la Asociación Americana de Trastornos del Sueño (ASDA) (ICSD-Clasificación internacional de trastornos del sueño: Diagnostic and coding manual, Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 1990), y se revisó en 2000.

25 La ICSD clasifica los trastornos del sueño de forma general en cuatro categorías: (1) disomnias que comprenden trastornos que son principalmente trastornos del sueño *per se* [por ejemplo, trastornos intrínsecos del sueño tales como narcolepsia, trastornos extrínsecos del sueño y trastornos del ritmo circadiano del sueño]; (2) parasomnias que comprenden trastornos de comportamientos anormales que se producen durante el sueño (también conocido como comportamiento anormal durante el sueño) [trastornos de excitación, trastornos de la transición sueño-vigilia, parasomnias normalmente asociadas con el sueño REM y otras parasomnias]; (3) trastornos del sueño asociados con trastornos médicos/psiquiátricos [trastornos del sueño asociados con trastornos mentales, trastornos del sueño asociados con trastornos neurológicos y trastornos del sueño asociados con otros trastornos médicos]; y (4) trastornos del sueño propuestos [por ejemplo, dormidor corto, dormidor largo, síndrome de vigilia insuficiente, y similares]. Hasta la fecha esta clasificación incluye aproximadamente 90 categorías de trastornos del sueño.
30 Actualmente, se han hecho continuamente otras clasificaciones basadas en la etiología.

(iii) De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (International Classification of Diseases), Décima Edición (ICD-10) (1992), que se ha publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los trastornos del sueño se clasifican en (1) trastornos no orgánicos del sueño (F51: por ejemplo, insomnio no orgánico, hipersomnio no orgánico, sonambulismo, terrores del sueño, trastorno no orgánico del ciclo sueño-vigilia, pesadillas, y similares);
40 (2) trastornos del sueño [G47: por ejemplo, apnea del sueño, trastornos del inicio y del mantenimiento del sueño (insomnios), trastornos de somnolencia excesiva (hipersomnias), cataplexia, narcolepsia, ataques de cataplexia, trastornos del ciclo sueño-vigilia (tal como patrón irregular del sueño, trastorno del ritmo del sueño y síndrome de la fase del sueño retrasada), y similares]; (3) otras afecciones respiratorias que se originan en el periodo perinatal (P28: por ejemplo, apnea primaria del sueño del recién nacido, y similares); y (4) historia personal de factores de riesgo, no clasificados en otra parte (Z91: por ejemplo, historia personal de ciclo sueño-vigilia no saludable, y similares).
45

(iv) The Merck Manual, Decimoséptima Edición, Sección 14, Capítulo 173 define los trastornos del sueño como trastornos que afectan a la capacidad de quedarse dormido, permanecer dormido o permanecer despierto o que produce comportamientos anormales relacionados con el sueño, y similares. De acuerdo con el Manual, los
50 trastornos del sueño se clasifican en los siguiente síntomas: (1) insomnio (trastornos de quedarse dormido, dificultad de permanecer dormido o una alteración en los patrones de sueño que provoca un sueño inadecuado, y similares; por ejemplo, insomnio de comienzo de sueño (dificultad para quedarse dormido), despertar temprano, reversión sueño-vigilia, insomnio de rebote, y similares); (2) hipersomnia (definida como un aumento patológico de al menos 25 % en el tiempo de sueño total; por ejemplo, narcolepsia, episodio repentino de sueño, y similares); (3) síndromes de apnea del sueño, parasomnias (basadas en las principales quejas de los pacientes); y similares.
55

(v) En el tratamiento clínico real, los trastornos del sueño se clasifican generalmente en (1) insomnios, (2) hipersomnia, (3) parasomnias, y (4) trastornos del horario de sueño-vigilia (correspondientes a los trastornos del ritmo circadiano del sueño de ICSD). Estas clasificaciones se hacen sintomáticamente basándose en las principales quejas de los pacientes, de forma separada a las clasificaciones internacionales descritas anteriormente.
5 Dependiendo de la etiología, se da un tratamiento médico distinto a cada tipo de trastorno del sueño.

Dada una gran diversidad de síntomas y etiologías de los trastornos del sueño, se ha propuesto un enfoque holístico para ajustar los horarios de sueño-vigilia dependiendo de los síntomas y la etiología, usando terapia sin fármacos en combinación con, por ejemplo, (i) para los síntomas de insomnio, fármacos que ayudan a inducir el sueño o hacen más profundo el sueño por la noche, y similares (por ejemplo, hipnóticos sedantes, fármacos psicoactivos, antidepresivos y similares, tales como barbitúricos y benzodiazepinas), y (ii) para los síntomas de hipersomnia, fármacos que tienen actividad estimulante para la somnolencia diurna (por ejemplo, tales como psicoanalépticos).
10

Entretanto, la actividad estimulante de la cafeína ha sido conocida desde hace tiempo. Recientemente, se ha informado de que la actividad estimulante de la cafeína está regulada por el receptor de adenosina A_{2A} [véase el Documento no de Patente 1].

Asimismo, son conocidos un derivado de tiazol que tiene actividad antagonista frente al receptor de adenosina A₃ (véanse los Documentos de Patente 1 y 2), un derivado de tiazol que tiene actividad antagonista frente al receptor de adenosina A_{2B} y al receptor de adenosina A₃ (véanse los Documentos de Patente 3 y 4), un derivado de tiazol que tiene actividad antagonista frente al receptor de adenosina A₁ y al receptor de adenosina A_{2A} (véase el Documento de Patente 5), un derivado de tiazol que tiene actividad antagonista frente al receptor de adenosina A_{2A} (véanse los Documentos de Patente 6 a 8), y similares.
15
20

El documento de patente 9 desvela un antagonista del receptor de adenosina A_{2A} que contiene como ingrediente activo un derivado específico de tiazol o una sal farmacológicamente aceptable del derivado específico.

El Documento de Patente 10 se refiere a derivados de triazol [4,5-d] pirimidina específicos y a su uso en terapia.

Documento de Patente 1: WO 99/21555

25 Documento de Patente 2: Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada n.º 114779/2001

Documento de Patente 3: WO99/64418

Documento de Patente 4: Solicitud de patente publicada de EE.UU. n.º 20040053982

Documento de Patente 5: WO03/039451

Documento de Patente 6: WO2005/039572

30 Documento de Patente 7: WO2005/063743

Documento de Patente 8: WO2006/032273

Documento de Patente 9: WO2005/063743 A1

Documento de Patente 10: WO 02 055083 A1

Documento no patente 1: Nature Neuroscience, p. 1, 2005

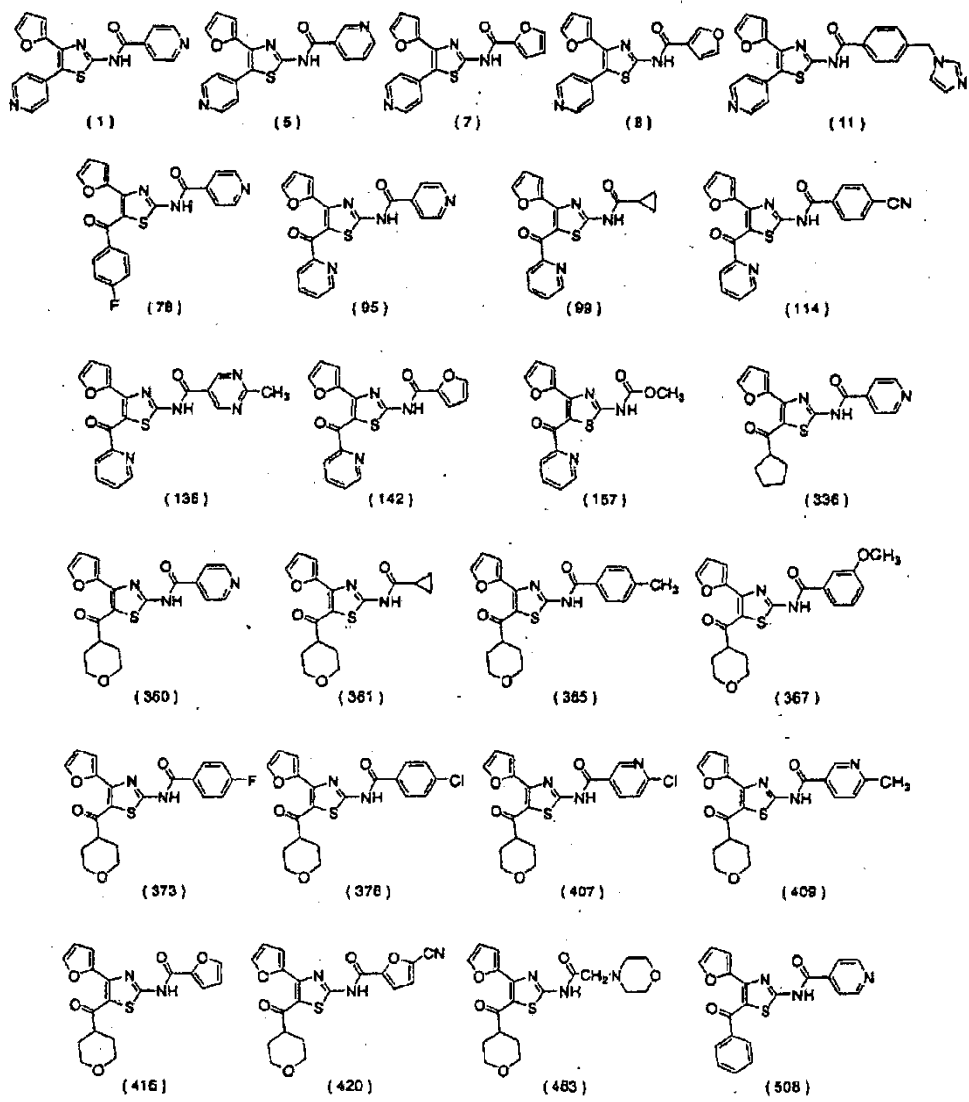
35 **Divulgación de la invención**

Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar agentes terapéuticos y/o preventivos para su uso en el tratamiento de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna, por ejemplo, narcolepsia, hipersomnia recurrente (hipersomnia periódica), hipersomnia idiopática, hipersomnia postraumática, un trastorno del ritmo circadiano del sueño, o similar], que comprende un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, medicamentos para mejorar la somnolencia diurna.
40

Medios para resolver los problemas

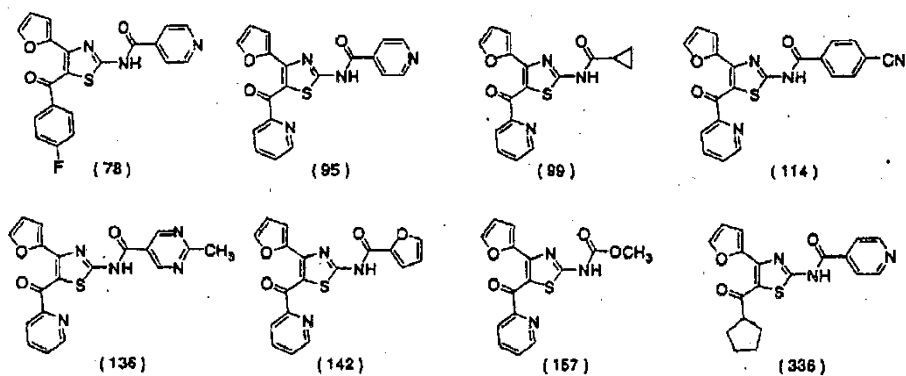
1. Un derivado de tiazol representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (1), (5), (7), (8), (11), (78), (95), (99), (114), (136), (142), (157), (336), (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420), (463) y (508):
45

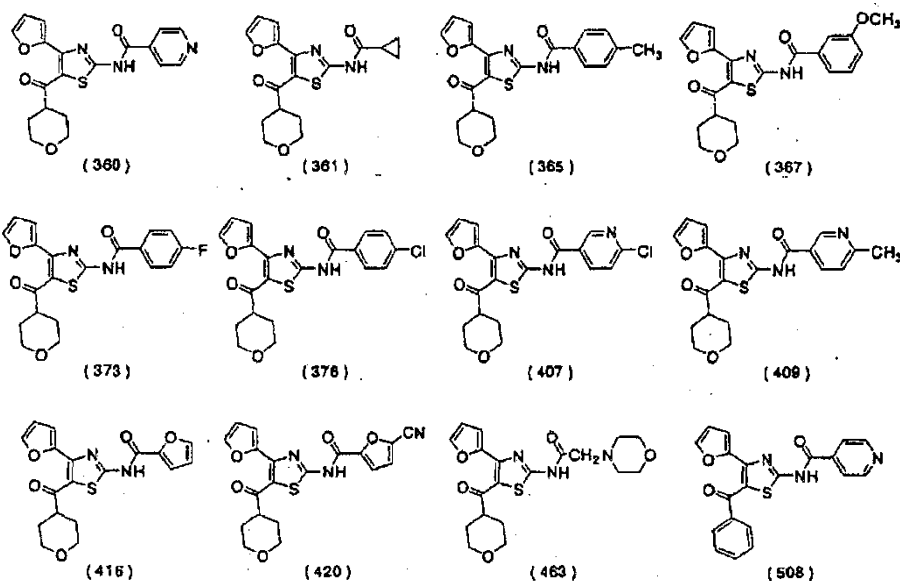


5

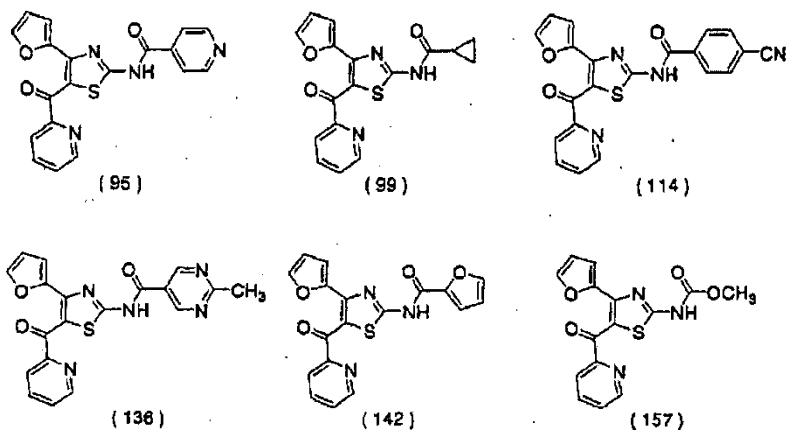
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna.

10 2. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con el artículo 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por una cualquiera de las siguientes fórmulas (78), (95), (99), (114), (136), (142), (157), (336), (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420), (463) y (508).

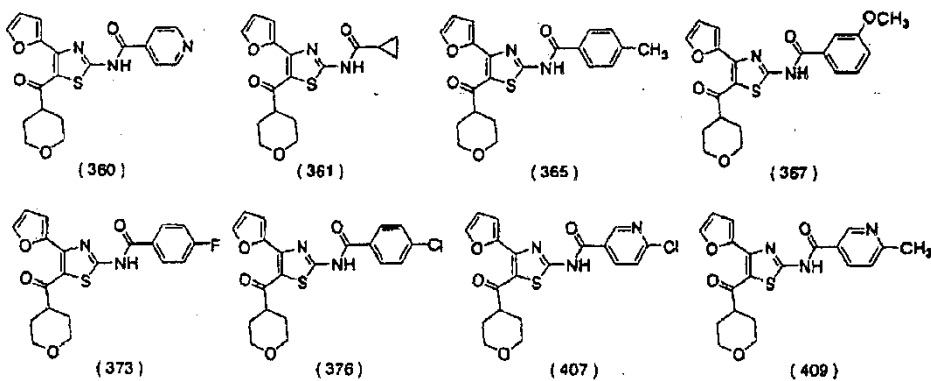


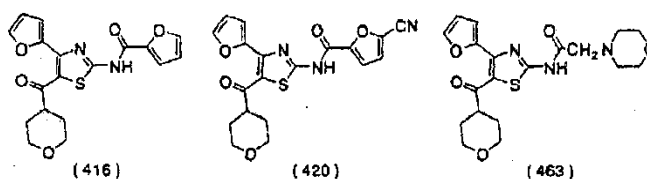


3. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con el artículo 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por una cualquiera de las siguientes fórmulas (95), (99), (114), (136), (142) y (157).

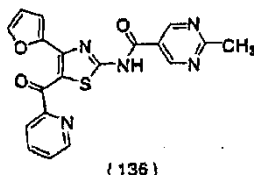


4. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con el artículo 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por una cualquiera de las siguientes fórmulas (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420) y (463).



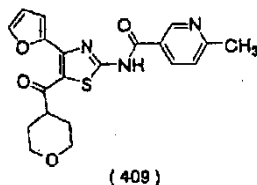


5. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con el artículo 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por las siguientes fórmulas (136).

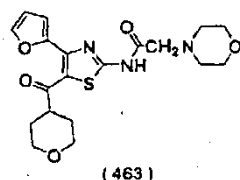


5

6. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con el artículo 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por las siguientes fórmulas (409).



10 7. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con el artículo 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por las siguientes fórmulas (463).



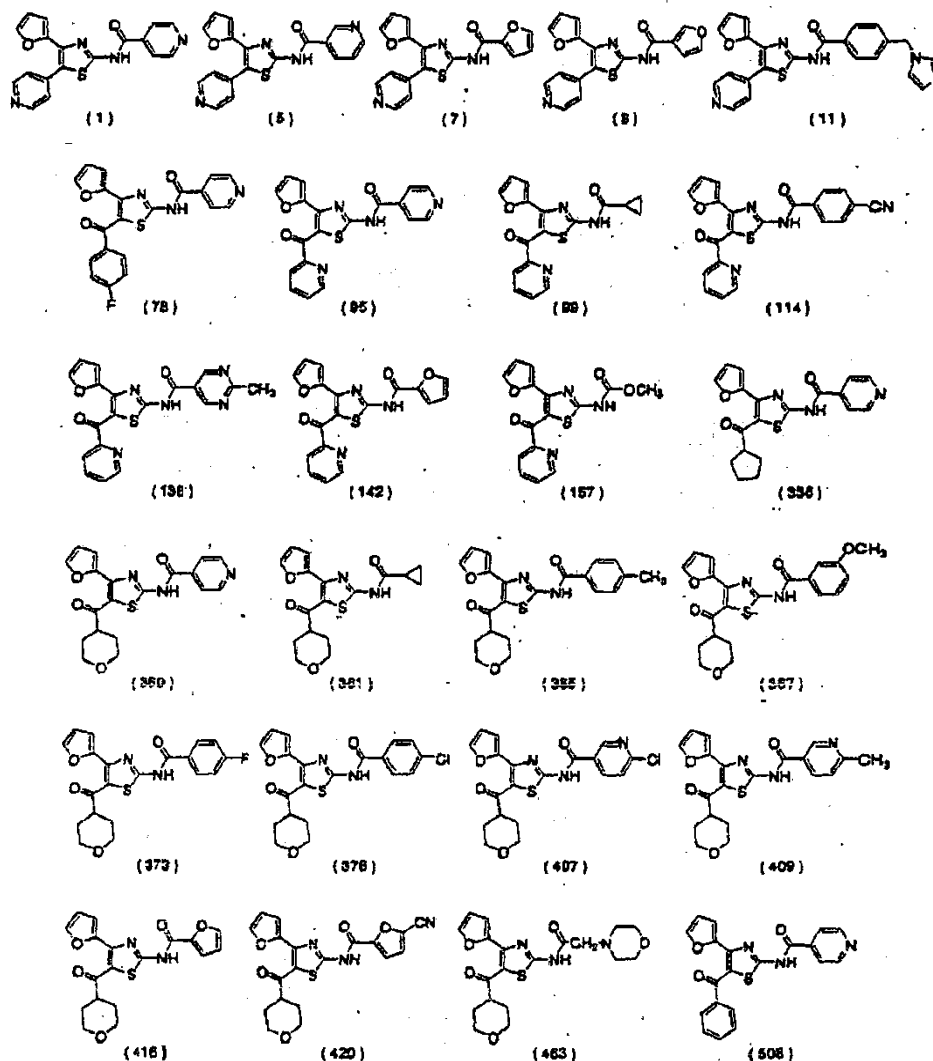
15 8. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es hipersomnia.

20 9. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es narcolepsia, hipersomnia recurrente (hipersomnia periódica), hipersomnia idiopática o hipersomnia postraumática.

25 10. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es trastorno del ritmo circadiano del sueño.

30 11. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7, en donde el tratamiento y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es mejorar la somnolencia diurna.

12. Uso del derivado de tiazol representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (1), (5), (7), (8), (11), (78), (95), (99), (114), (136), (142), (157), (336), (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420), (463) y (508):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna.

10

13. El uso de acuerdo con el punto 12, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es hipersomnia.

14. El uso de acuerdo con el punto 12, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es narcolepsia, hipersomnia recurrente (hipersomnia periódica), hipersomnia idiopática o hipersomnia postraumática.

15

15. El uso de acuerdo con el punto 12, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna está asociado con trastorno del ritmo circadiano del sueño.

16. El uso de acuerdo con el punto 12, en donde el agente terapéutico y/o preventivo para la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es para mejorar la somnolencia diurna.

Efecto de la invención

20

La presente invención proporciona agentes terapéuticos y/o preventivos para su uso en el tratamiento de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna [por ejemplo, narcolepsia, hipersomnia recurrente (hipersomnia periódica), hipersomnia idiopática, hipersomnia postraumática, un trastorno del ritmo circadiano del sueño, o similar], que comprende un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Mejor modo para realizar la invención

Los compuestos representados por la fórmula general (I) de acuerdo con la invención se limitan a los de las reivindicaciones adjuntas.

5 En lo siguiente, se hará referencia a los compuestos representados por la fórmula general (I) como Compuesto (I). A los compuestos que tienen los otros números de fórmula se hace referencia de la misma manera.

Los grupos respectivos de fórmula general (I) definidos anteriormente se definen adicionalmente como se indica a continuación:

10 (i) Los ejemplos de un resto alquilo inferior del alquilo inferior, el alcanilo inferior, el alcoxi inferior, el alquilamino inferior y el di-(alquil inferior)amino incluyen alquilo lineal o ramificado, teniendo cada uno de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y similares. Los dos restos alquilo inferior del di-(alquil inferior)amino pueden ser iguales o diferentes.

15 (ii) Los ejemplos del alqueno inferior incluyen alqueno lineal o ramificado, teniendo cada uno de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen vinilo, alilo, 1-propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, y similares.

(iii) Los ejemplos del alquino inferior incluyen alquino lineal o ramificado, teniendo cada uno de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, decinilo, y similares.

20 (iv) Los ejemplos del cicloalquilo incluyen cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo cíclico, puenteado, que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, un grupo hidrocarburo espiro, bicíclico o tricíclico, que tiene cicloalquilo espiro-enlazado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, y similares. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, noradamantilo, biciclo[2,2,1]heptilo, espiro[4,5]decanilo, y similares.

25 (v) Los ejemplos de un resto arilo del arilo y el aroilo incluyen arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen fenilo, naftilo, y similares.

30 (vi) Los ejemplos de un resto de grupo heterocíclico aromático del grupo heterocíclico aromático y el alquilo heterocíclico aromático incluyen: un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico, de cinco miembros o de seis miembros, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico, aromático, bicíclico o tricíclico, condensado, con anillos de cuatro a ocho miembros condensados juntos, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y similares. Los ejemplos específicos incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, N-oxopiridilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, furo[2,3-b]piridilo, y similares.

35 (vii) Los ejemplos del grupo heterocíclico, aromático, de cinco miembros, que tiene al menos un átomo de oxígeno incluyen el grupo heterocíclico, aromático, monocíclico, de cinco miembros, que tiene al menos un átomo de oxígeno ejemplificado anteriormente como un grupo heterocíclico, aromático, monocíclico, de cinco miembros en el grupo heterocíclico aromático (vi). Los ejemplos específicos incluyen furilo, oxazolilo, isooxazolilo, oxadiazolilo, y similares.

40 (viii) Los ejemplos de un resto de grupo heterocíclico, alifático, del grupo heterocíclico alifático y el alquilo heterocíclico alifático incluyen: un grupo heterocíclico, alifático, monocíclico, de tres a ocho miembros, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico, alifático, bicíclico o tricíclico, condensado, con anillos de cuatro a ocho miembros condensados juntos, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico puenteado con anillos de cinco a diez miembros que tiene dos átomos de carbono cabeza de puente que forman puentes, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un grupo heterocíclico, alifático, espiro, bicíclico o tricíclico, con anillos espiro-enlazados de cuatro a ocho miembros, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; y similares. Los ejemplos específicos incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, oxazolinilo, dioxolanilo, dioxanilo, dioxepanilo, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxadinilo, dihidropiridazinilo, oxiranilo, oxetanilo, oxolanilo, tiolanilo, tianilo, aziridinilo, azetidino, azolidinilo, perhidrooxazepinilo, perhidrotiazepinilo, perhidroazepinilo, perhidroazocinilo, perhidrodiazepinilo, succinimido, ftalimido, glutarimido, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 1,4-dioxaespiro[4,5]decanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxadinilo, octahidropirazino[2,1-c][1,4]tiadinilo, 1-oxaespiro[4,5]decanilo, 1-oxa-8-azaespiro[4,5]decanilo, 8-oxa-3-azabicyclo[3,2,1]octanilo, 7-oxa-bicyclo[2,2,1]heptilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptilo, y similares.

55

(ix) Los ejemplos de un resto alquileo del alquilo heterocíclico aromático y el alquilo heterocíclico alifático incluyen alquileo lineal o ramificado, teniendo cada uno de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen metileno, etileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, heptametileno, octametileno, nonametileno, decametileno, y similares.

5 (x) Los ejemplos del aralquilo incluyen aralquilo que tiene de 7 a 16 átomos de carbono. Los ejemplos específicos incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilbutilo, fenilpentilo, fenilhexilo, fenilheptilo, feniloctilo, fenilnonilo, fenildecilo, naftilmetilo, naftiletilo, naftilpropilo, naftilbutilo, naftilpentilo, naftilhexilo, antrilmetilo, antriletilo, y similares.

10 (xi) Los ejemplos del grupo heterocíclico que contiene nitrógeno formado junto con átomo de nitrógeno adyacente incluyen un grupo heterocíclico, monocíclico, de cinco miembros o de seis miembros, que tiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico monocíclico puede incluir otro u otros átomos de nitrógeno, un o unos átomos de oxígeno, o un o unos átomos de azufre), y un grupo heterocíclico, bicíclico o tricíclico, condensado, con anillos de tres a ocho miembros condensados juntos, que tiene al menos un átomo de nitrógeno (el grupo heterocíclico condensado puede incluir otro u otros átomos de nitrógeno, un o unos átomo de oxígeno y un o unos átomo de azufre). Los ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidino, azepanilo, pirrolilo, imidazolidinilo, imidazolilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxazolidinilo, 2H-oxazolilo, tioxazolidinilo, 2H-tioxazolilo, morfolino, tiomorfolinilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indolilo, isoindolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihidrobenzooxazolilo, dihidrobenzotioxazolilo, benzoimidazolidinilo, benzoimidazolilo, dihidroindazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, imidazopiridinilo, purinilo, y similares.

20 (xii) Los ejemplos de un resto carbocíclico del anillo de carbono formado junto con los dos átomos de carbono respectivamente adyacentes incluyen un anillo de carbono alicíclico o aromático de tres a ocho miembros. Los ejemplos específicos incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno, benceno, y similares.

25 (xiii) Los ejemplos de un resto heterocíclico del anillo heterocíclico formado junto con los dos átomos de carbono respectivamente adyacentes incluyen un anillo heterocíclico alifático o heterocíclico aromático, de tres a ocho miembros. Los ejemplos específicos incluyen: un anillo monocíclico alifático o heterocíclico aromático de tres a ocho miembros, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; un anillo heterocíclico aromático o alifático, bicíclico o tricíclico, condensado, con anillos de cuatro a ocho miembros condensados juntos, que tiene al menos un átomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos específicos incluyen pirrolidina, imidazolidina, tiazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, oxazolina, dioxolano, dioxano, dioxepano, dihidropiridina, tetrahidropiridina, pirano, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahydroisoquinolina, tetrahydroquinolina, indolina, isoindolina, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazina, dihidropiridazina, oxirano, oxetano, oxolano, tiorano, tiano, aziridina, azetidina, azolidina, perhidrooxazepina, perhidrotiazepina, perhidroazepina, perhidroazocina, perhidrodiazepina, succinimida, ftalimida, glutarimida, 1,3-benzodioxolona, 1,4-benzodioxano, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepina, furano, tiofeno, pirrol, piridina, N-oxopiridina, pirazina, imidazol, pirazol, triazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, oxazol, isooxazol, oxadiazol, pirimidina, piridazina, indolina, isoindolina, benzotiofeno, benzofurano, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiadiazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, quinazolina, y similares.

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

40 (xv) Los ejemplos del grupo heterocíclico alifático que tiene al menos un átomo de oxígeno incluyen el grupo heterocíclico alifático que tiene al menos un átomo de oxígeno ejemplificado anteriormente en el grupo heterocíclico alifático (viii). Los ejemplos específicos incluyen morfolinilo, morfolino, oxazolinilo, dioxolanilo, dioxanilo, dioxepanilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxadinilo, oxiranilo, oxetanilo, oxolanilo, perhidrooxazepinilo, 1,3-benzodioxolilo, 1,4-benzodioxanilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 1,4-dioxaspiro[4,5]decanilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decanilo, octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxadinilo, y similares.

50 (xvi) Los ejemplos de sustituyente (A) del alquilo inferior sustituido incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen halógeno, hidroxilo, nitro, azido, ciano, carboxi, formilo, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir, alcanilo inferior sustituido o sin sustituir, alquilsulfanilo inferior sustituido o sin sustituir, -NR^xR^y (en donde R^x y R^y pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, adamantilo sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, alquilo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir o alquilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir), cicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo inferior sustituido o sin sustituir, oxi heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, oxi heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, aralquilo inferior sustituido o sin sustituir, aralquilsulfanilo sustituido o sin sustituir, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alquilsulfanilo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, alquilsulfanilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, y similares.

Los ejemplos de sustituyente (a) del alcoxi inferior sustituido, el alcanilo inferior sustituido, el alquilsulfanilo inferior sustituido y el alquilo inferior sustituido de -NR^xR^y como se ejemplifica en el sustituyente (A) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen

- 5 halógeno, hidroxilo, hidroxilamino, metoxilamino, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo, cicloalquilo, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir, alcaniloxi inferior sustituido o sin sustituir, alquilamino inferior sustituido o sin sustituir, di-(alquil inferior)amino sustituido o sin sustituir, ariloxi, oxo heterocíclico aromático, oxo heterocíclico alifático, aralquiloxi, aralquilamino, alquiloxi heterocíclico aromático, alquilamino heterocíclico aromático, alquiloxi heterocíclico alifático, alquilamino heterocíclico alifático, y similares.
- Los ejemplos de sustituyente (b) del alcoxi inferior sustituido, el alcaniloxi inferior sustituido, el alquilamino inferior sustituido y el di-(alquil inferior)amino sustituido como se ejemplifica en el sustituyente (a) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi inferior, alquilamino inferior, di-(alquil inferior)amino, y similares.
- 10 Los ejemplos de sustituyente (c) del adamantilo sustituido definido como R^x y R^y de $-NR^xR^y$ como se ejemplifica en el sustituyente (A) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen alquilo inferior, alcoxi inferior, hidroxilo, oxo, formilo, y similares.
- Los ejemplos de sustituyente (d) del cicloalquilo sustituido, el alquiloxi heterocíclico alifático sustituido, el alquilsulfanilo heterocíclico alifático sustituido y el alquilo heterocíclico alifático sustituido definido como R^x y R^y de $-NR^xR^y$ como se ejemplifica en el sustituyente (A) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (a), alquilo inferior, oxo, formilo, y similares.
- 15 Los ejemplos de sustituyente (e) del ariloxi sustituido, el oxo heterocíclico aromático sustituido, el oxo heterocíclico alifático sustituido, el aralquiloxi sustituido, el aralquilsulfanilo sustituido, el alquiloxi heterocíclico aromático sustituido, el alquilsulfanilo heterocíclico aromático sustituido y el aralquilo heterocíclico aromático sustituido definido como R^x y R^y de $-NR^xR^y$ como se ejemplifica en el sustituyente (A) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen halógeno, hidroxilo, nitro, azido, amino, ciano, carboxilo, formilo, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alcaniloxi inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alcoxycarbonilo inferior, alquilaminocarbonilo inferior, di-(alquil inferior)aminocarbonilo, alquilamino inferior, di-(alquil inferior)amino, arilo, un grupo heterocíclico alifático, un grupo heterocíclico aromático, ariloxi, oxo heterocíclico aromático, oxo heterocíclico alifático, aralquilo, alquilo heterocíclico aromático, alquilo heterocíclico alifático, aralquilcarbonilo, alquilcarbonilo heterocíclico aromático, alquilcarbonilo heterocíclico alifático, y similares.
- 20 Los ejemplos de un sustituyente del alquilo inferior sustituido y el alcaniloxi inferior sustituido como se ejemplifica en el sustituyente (e) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (b), y similares.
- Los ejemplos más preferibles de sustituyentes como sustituyente (A) incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno; hidroxilo; ciano; carboxilo; formilo; alcoxi inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior y di-(alquil inferior)amino; alcaniloxi inferior; alquilsulfanilo inferior; $-NR^{x1}R^{y1}$ (en donde R^{x1} y R^{y1} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior y di-(alquil inferior)amino; adamantilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, hidroxilo y alcoxi inferior; aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; o alquilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior); cicloalquilo; ariloxi que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; oxo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; aralquiloxi que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; alquiloxi heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; y alquiloxi heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior.
- 25 Los ejemplos de sustituyentes más preferibles como sustituyente (A) incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno; hidroxilo; alcoxi inferior; $-NR^{x1}R^{y1}$ (en donde R^{x1} y R^{y1} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; o adamantilo que puede estar sustituido con hidroxilo); ariloxi; y oxo heterocíclico aromático.
- 30 (xvii) Los ejemplos de sustituyente (B) del alcaniloxi inferior sustituido, el alqueno inferior sustituido, el alqueno inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alquilamino inferior sustituido y el di-(alquil inferior)amino sustituido incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (A), arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, y similares.

Los ejemplos de sustituyente (f) del arilo sustituido y el grupo heterocíclico aromático sustituido ejemplificado en el sustituyente (B) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (a), alquilo inferior, y similares.

5 Los ejemplos de sustituyente (g) del grupo heterocíclico alifático sustituido ejemplificado en el sustituyente (B) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (a), alquilo inferior, oxo, formilo, y similares.

10 Los ejemplos más preferibles de sustituyentes como sustituyente (B) incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno; hidroxilo; ciano; carboxilo; formilo; alcoxi inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior y di-(alquil inferior)amino; alcanilo inferior; alquilsulfanilo inferior; $-NR^{x1}R^{y1}$ (en donde R^{x1} y R^{y1} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente); cicloalquilo; arilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; oxo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; aralquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo inferior heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; alquilo inferior heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; arilo; y un grupo heterocíclico aromático.

Los ejemplos de sustituyentes adicionales más preferibles como sustituyente (B) incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi inferior y arilo.

20 (xviii) Los ejemplos de sustituyente (C) del cicloalquilo sustituido y el anillo de carbono sustituido formado por combinación junto con los dos átomos de carbono respectivamente adyacentes incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (A), alquilo inferior, oxo, metilendioxo, etilendioxo, trimetilendioxo, y similares.

25 Los ejemplos más preferibles de sustituyentes como sustituyente (C) incluyen alquilo inferior; oxo; metilendioxo; etilendioxo; trimetilendioxo; halógeno; hidroxilo; ciano; carboxilo; formilo; alcoxi inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior y di-(alquil inferior)amino; alcanilo inferior; alquilsulfanilo inferior; $-NR^{x1}R^{y1}$ (en donde R^{x1} y R^{y1} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente); cicloalquilo; arilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; oxo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; aralquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo inferior heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior; y alquilo inferior heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, hidroxilo, alcoxi inferior y alquilo inferior.

35 Los ejemplos de sustituyentes adicionales más preferibles incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, oxo, hidroxilo, alcoxi inferior, etilendioxo y trimetilendioxo.

40 (xix) Los ejemplos de sustituyente (D) del arilo sustituido, el aralquilo sustituido, el aroilo sustituido, el grupo heterocíclico aromático sustituido, el grupo heterocíclico aromático de cinco miembros sustituido que tiene al menos un átomo de oxígeno, el furilo sustituido, el alquilo heterocíclico aromático sustituido y el anillo heterocíclico formado junto con los dos átomos de carbono respectivamente adyacentes incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 4. Los ejemplos específicos incluyen oxo, hidroxilamino, metoxilamino, halógeno, hidroxilo, nitro, azido, ciano, carboxilo, formilo, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, alcanilo inferior sustituido o sin sustituir, alqueno inferior sustituido o sin sustituir, alqueno inferior sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi inferior sustituido o sin sustituir, alcanilo inferior sustituido o sin sustituir, $-NR^{x2}R^{y2}$ (en donde R^{x2} y R^{y2} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, alquilo inferior sustituido o sin sustituir, aralquilo sustituido o sin sustituir, alquilo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir o alquilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir), alquilsulfanilo inferior sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo inferior sustituido o sin sustituir, sulfamilo, alquilaminosulfonilo inferior sustituido o sin sustituir, di-(alquil inferior)aminosulfonilo sustituido o sin sustituir, alcoxycarbonilo inferior sustituido o sin sustituir, alquilarbamoilo inferior sustituido o sin sustituir, di-(alquil inferior)carbamoilo sustituido o sin sustituir, carbonilo heterocíclico aromático, carbonilo heterocíclico alifático, arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, arilo inferior sustituido o sin sustituir, oxo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, oxo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, tri(alquil inferior)silo, aralquilo sustituido o sin sustituir, alquilo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, alquilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, aralquilo inferior sustituido o sin sustituir, aralquilsulfanilo sustituido o sin sustituir, alquilo inferior heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, alquilsulfanilo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, alquilo inferior heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, alquilsulfanilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, y similares.

Los ejemplos de un sustituyente del alquilo inferior sustituido, el alqueno inferior sustituido, el alquinilo inferior sustituido, el alcanolo inferior sustituido, el alcoxi inferior sustituido, el alcanoloxi inferior sustituido, el alquilo inferior sustituido definido como R^{x2} y R^{y2} de $-NR^{x2}R^{y2}$, el alquilsulfanilo inferior sustituido, el alquilsulfonilo inferior sustituido, el alquilaminosulfonilo inferior sustituido, el di-(alquil inferior)aminosulfonilo sustituido, el alcoxicarbonilo inferior sustituido, el alquilcarbamoilo inferior sustituido y el di-(alquil inferior)carbamoilo sustituido como se ejemplifica en el sustituyente (D) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (a), y similares.

Los ejemplos de un sustituyente del arilo sustituido, el ariloxi sustituido, el grupo heterocíclico aromático sustituido, el oxi heterocíclico aromático sustituido, el oxi heterocíclico alifático sustituido, el aralquilo sustituido, el alquilo heterocíclico aromático sustituido, el aralquiloxi sustituido, el aralquilsulfanilo sustituido, el alquiloxi heterocíclico aromático sustituido, el alquilsulfanilo heterocíclico aromático sustituido, el aralquilo sustituido y el alquilo heterocíclico aromático sustituido definido como R^{x2} y R^{y2} de $-NR^{x2}R^{y2}$, como se ejemplifica en el sustituyente (D) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (e), y similares.

Los ejemplos de sustituyente (h) del cicloalquilo sustituido, el grupo heterocíclico alifático sustituido, el alquilo heterocíclico alifático sustituido, el alquiloxi heterocíclico alifático sustituido, el alquilsulfanilo heterocíclico alifático sustituido y el alquilo heterocíclico alifático sustituido definido como R^{x2} y R^{y2} de $-NR^{x2}R^{y2}$ como se ejemplifica en el sustituyente (D) incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (a), alquilo inferior, oxo, y similares.

Los ejemplos más preferibles de sustituyentes como sustituyente (D) incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: oxo; hidroximino; metoximino; halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; carboxi; formilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR^{z1}$ [en donde R^{z1} representa un átomo de hidrógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, y $-NR^{x3}R^{y3}$ (en donde R^{x3} y R^{y3} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); o alquilo inferior que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior o di-(alquil inferior)amino]; aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; o alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior], y $-NR^{x4}R^{y4}$ (en donde R^{x4} y R^{y4} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); o alquilo inferior que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior o di-(alquil inferior)amino); cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; alcanolo inferior; alcoxicarbonilo inferior; carbamoilo; alquilcarbamoilo inferior; di-(alquil inferior)carbamoilo; aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; aralquiloxi que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; alquiloxi heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; $-NR^{x5}R^{y5}$ (en donde R^{x5} y R^{y5} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior y di-(alquil inferior)amino); aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; o alquilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior); alquilsulfonilo inferior; y tri(alquil inferior)sililo.

Los ejemplos de sustituyentes adicionales más preferibles incluyen oxo; hidroximino; halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; carboxi; formilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, $-OR^{z1}$ [en donde R^{z1} representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior que puede estar sustituido con $-NR^{x3}R^{y3}$ (en donde R^{x3} y R^{y3} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior)], y $-NR^{x4}R^{y4}$ (en donde R^{x4} y R^{y4} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); o alquilo inferior que puede estar sustituido con alcoxi inferior o di-(alquil inferior)amino); cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; alcanolo inferior; alquilcarbamoilo inferior; di-(alquil inferior)carbamoilo; aralquilo; alquilo heterocíclico aromático; grupo heterocíclico alifático; alcoxi inferior; $-NR^{x5}R^{y5}$ (en donde R^{x5} y R^{y5} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); o alquilo inferior que puede estar sustituido con hidroxilo); alquilsulfonilo inferior; y tri(alquil inferior)sililo.

(xx) Los ejemplos de sustituyente (E) del grupo heterocíclico alifático sustituido, el alquilo heterocíclico alifático sustituido, el grupo heterocíclico que contiene nitrógeno sustituido formado junto con el átomo de nitrógeno

adyacente y el grupo heterocíclico alifático sustituido que tiene al menos un átomo de oxígeno incluyen sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y en número de, por ejemplo, 1 a 3. Los ejemplos específicos incluyen los grupos ejemplificados en el sustituyente (D), metilendioxi, etilendioxi, trimetilendioxi, oxo, y similares.

5 Los ejemplos más preferibles de sustituyentes como sustituyente (E) incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: metilendioxi; etilendioxi; trimetilendioxi; oxo; hidroximino; metoximino; halógeno; hidroxilo; nitro; ciano; carboxi; formilo; alquilo inferior que puede estar sustituido con cicloalquilo, halógeno, $-OR^{22}$ [en donde R^{22} representa un átomo de hidrógeno; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, y $-NR^{x6}R^{y6}$ (en donde R^{x6} y R^{y6} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); o alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior y di-(alquil inferior)amino); aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; o alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior], y $-NR^{x7}R^{y7}$ (en donde R^{x7} y R^{y7} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); o alquilo inferior que puede estar sustituido con hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior o di-(alquil inferior)amino); cicloalquilo; arilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; un grupo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; alcanoilo inferior; alcoxycarbonilo inferior; carbamoilo; alquilcarbamoilo inferior; di-(alquil inferior)carbamoilo; aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con oxo, alquilo inferior, hidroxilo o alcoxi inferior; alcoxi inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; $-NR^{x8}R^{y8}$ (en donde R^{x8} y R^{y8} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno); alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi inferior, amino, alquilamino inferior y di-(alquil inferior)amino; aralquilo que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo y alcoxi inferior; alquilo heterocíclico aromático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior; o alquilo heterocíclico alifático que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre oxo, alquilo inferior, hidroxilo y alcoxi inferior); alquilsulfonilo inferior; alquilaminosulfonilo inferior; y di-(alquil inferior)aminosulfonilo.

Los ejemplos de sustituyentes adicionales más preferibles como sustituyente (E) incluyen 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: etilendioxi; oxo; halógeno; hidroxilo; ciano; alquilo inferior que puede estar sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo, halógeno, hidroxilo y alcoxi inferior; arilo; un grupo heterocíclico aromático; un grupo heterocíclico alifático; alcoxycarbonilo inferior; di-(alquil inferior)carbamoilo; alquilo heterocíclico aromático; alcoxi inferior; $-NR^{x9}R^{y9}$ (en donde R^{x9} y R^{y9} pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior); alquilsulfonilo inferior; y di-(alquil inferior)aminosulfonilo.

El resto alquilo inferior del alquilo inferior, el alcoxi inferior, el alcanoilo inferior, el alcanoiloxi inferior, el alquilsulfonilo inferior, el alcoxycarbonilo inferior, el alquilcarbamoilo inferior, el di-(alquil inferior)carbamoilo, el alquilsulfonilo inferior, el alquilaminosulfonilo inferior, el di-(alquil inferior)aminosulfonilo y el tri(alquil inferior)sililo ejemplificado anteriormente en (xvi) a (xx) tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente en el alquilo inferior (i). Los dos restos alquilo inferior del di-(alquil inferior)amino, el di-(alquil inferior)carbamoilo y el di-(alquil inferior)aminosulfonilo pueden ser iguales o diferentes, y los tres restos alquilo inferior del tri(alquil inferior)sililo pueden ser iguales o diferentes. El resto aralquilo del aralquilo, el aralquilo, el aralquilo, el aralquilo y el aralquilsulfonilo tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente para el aralquilo (x). El halógeno y el cicloalquilo tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente para el halógeno (xiv) y el cicloalquilo (iv), respectivamente. El resto arilo del arilo y el ariloxi tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente para el arilo (v). El resto del grupo heterocíclico aromático del grupo heterocíclico aromático, el oxo heterocíclico aromático, el alquilo heterocíclico aromático, el alquilamino heterocíclico aromático, el alquilsulfonilo heterocíclico aromático y el alquilo heterocíclico alifático, y el resto del grupo heterocíclico alifático del grupo heterocíclico alifático, el oxo heterocíclico alifático, el alquilo heterocíclico alifático, el alquilamino heterocíclico alifático, el alquilsulfonilo heterocíclico alifático y el alquilo heterocíclico alifático tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente para el grupo heterocíclico aromático (vi) y el grupo heterocíclico alifático (viii), respectivamente. El resto alquilo del alquilo heterocíclico aromático, el alquilamino heterocíclico aromático, el alquilsulfonilo heterocíclico aromático y el alquilo heterocíclico aromático, y el resto alquilo del alquilo heterocíclico alifático, el alquilamino heterocíclico alifático, el alquilsulfonilo heterocíclico alifático y el alquilo heterocíclico alifático tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente para el resto alquilo (ix).

En cada grupo del Compuesto (I):

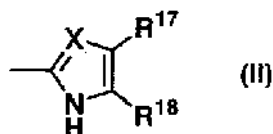
- 60 (1) R^1 es preferiblemente un grupo furilo, y más preferiblemente un grupo 2-furilo, y similares, por ejemplo.
 (2) R^2 es preferiblemente un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático

sustituido o sin sustituir, $-\text{COR}^6$ (en donde R^6 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), y similares, y más preferiblemente un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, $-\text{COR}^6$ (en donde R^6 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), y similares, por ejemplo. En el $-\text{COR}^6$ anterior, R^6 es preferiblemente arilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, y similares, y más preferiblemente arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, y similares, y más preferiblemente un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, y similares, y aún más preferiblemente un grupo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir que tiene al menos un átomo de oxígeno, y similares, por ejemplo.

Alquilo inferior sustituido o sin sustituir es también preferible como R^6 , por ejemplo. Son ejemplos específicos preferiblemente piridilo; morfolino; y $-\text{COR}^{6A}$ (en donde R^{6A} representa fenilo que puede estar sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano, y similares; cicloalquilo que puede estar sustituido con oxo y similares; piridilo que puede estar sustituido alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, dimetilamino, un grupo heterocíclico alifático, y similares; o un grupo heterocíclico alifático que tiene al menos un átomo de oxígeno, tal como dioxolanilo, dioxanilo, dioxepanilo, piranilo, dihidropiranilo y tetrahidropiranilo, que puede estar sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, y similares), y más preferiblemente piridilo, $-\text{COR}^{6A}$ (en donde R^{6A} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), y similares. En el $-\text{COR}^{6A}$ anterior, los ejemplos preferibles de R^{6A} incluyen fenilo que puede estar sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, ciano, y similares; piridilo que puede estar sustituido alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, dimetilamino, un grupo heterocíclico alifático, y similares; un grupo heterocíclico alifático que tiene al menos un átomo de oxígeno, tal como oxolanilo, dioxanilo, dioxepanilo, piranilo, dihidropiranilo y tetrahidropiranilo, que puede estar sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, y similares; y similares. Un ejemplo aún más preferible es un grupo heterocíclico alifático que tiene al menos un átomo de oxígeno, tal como oxolanilo, dioxanilo, dioxepanilo, piranilo, dihidropiranilo y tetrahidropiranilo, que puede estar sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, y similares; y similares.

(3) R^3 es preferiblemente $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ (en donde R^{10} y R^{10} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente), $-\text{CONHR}^{16}$ (en donde R^{16} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), y la fórmula general (II)

[Fórmula Química 4]



(en donde X, R^{17} y R^{18} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente), y más preferiblemente $-\text{NHR}^{11}$ (en donde R^{11} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), por ejemplo. En el $-\text{NHR}^{11}$ anterior, R^{11} es preferiblemente $-\text{COR}^{12}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), y más preferiblemente $-\text{COR}^{12A}$ [en donde R^{12A} representa arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, $-\text{OR}^{15}$ (en donde R^{15} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), alquilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, alquilo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, y similares], y más preferiblemente $-\text{COR}^{12B}$ (en donde R^{12B} representa arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, alquilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir, alquilo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, y similares), y aún más preferiblemente $-\text{COR}^{12C}$ (en donde R^{12C} representa arilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir, y similares), por ejemplo. Además, $-\text{COR}^{12D}$ (en donde R^{12D} representa un grupo heterocíclico aromático sustituido o sin sustituir), $-\text{COR}^{12E}$ (en donde R^{12E} representa alquilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir), y similares también son incluso más preferibles.

Los grupos preferibles anteriores para R^1 , R^2 y R^3 tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente en (i) a (xv) correspondientes. Los ejemplos de sustituyentes de cada grupo incluyen los grupos ejemplificados anteriormente en los correspondientes sustituyentes (A), (B), (C), (D) y (E).

Asimismo, por ejemplo, en el ensayo de unión al receptor de adenosina A_{2A} descrito en el Ejemplo de Ensayo 1 a continuación, el Compuesto (I) es preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibidor del 50 % o superior a una concentración de Compuesto (I) de 3×10^{-8} mol/l, más preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibidor del 50 % o superior a una concentración de Compuesto (I) de 1×10^{-8} mol/l, más preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibidor de 50 % o superior a una concentración de Compuesto (I) de 3×10^{-9} mol/l, y aún más preferiblemente un compuesto que tiene un efecto inhibidor de 50 % o superior a una concentración de

Compuesto (I) de 1×10^{-9} mol/l. En términos del valor K_i obtenido en el mismo ensayo, es preferible un compuesto que tiene un efecto inhibitor a 30 nmol/l o menos, es más preferible un compuesto que tiene un efecto inhibitor a 10 nmol/l o menos, es más preferible un compuesto que tiene un efecto inhibitor a 3 nmol/l o menos, y es aún más preferible un compuesto que tiene un efecto inhibitor a 1 nmol/l o menos.

- 5 Además, el Compuesto (I) es un compuesto con una afinidad para el receptor de adenosina A_{2A} preferiblemente de al menos 10 veces, más preferiblemente al menos 50 veces, más preferiblemente al menos 100 veces, aún más preferiblemente al menos 500 veces y lo más preferiblemente al menos 1000 veces superior a la que tiene para el receptor de adenosina A_1 , por ejemplo. La afinidad puede determinarse de acuerdo con la manera convencional, por ejemplo, por el método de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo 1 que se describe a continuación, o por los métodos descritos en, por ejemplo, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1987, 355(1), p. 59-63; Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 1987, 355(2), p. 204-210; Br. J. Pharmacol. 1996, 117(8), p. 1645-1652; y similares.

- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto (I) incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácidos, sales de metales, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, sales de adición de aminoácidos y similares que son farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de Compuesto (I) incluyen, por ejemplo, sales de ácidos inorgánicos tales como hidrócloruro, sulfato y fosfato, y sales de ácidos orgánicos tales como acetato, maleato, fumarato y citrato, y similares. Los ejemplos de sales de metales farmacéuticamente aceptables incluyen: sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de aluminio; sal de cinc; y similares. Los ejemplos de sales de amonio farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, tetrametilamonio, o similares.
- 20 Los ejemplos de sales de adición de amina orgánica farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de morfina, piperidina, o similares. Los ejemplos de sales de adición de aminoácidos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de lisina, glicina, fenilalanina, ácido aspártico, ácido glutámico, o similares.

- 25 El trastorno del sueño tratado y/o prevenido por los agentes terapéuticos y/o preventivos para un trastorno del sueño de la presente invención, o el trastorno del sueño mejorado por el mejorador de la somnolencia diurna de la presente invención puede ser cualquiera de los trastornos del sueño dado en el ICSID; ICD-10; the Merck Manual, 17^a edición; el DSM-III-R o DSM-IV de la American Psychiatric Association (Asociación Estadounidense de Psiquiatría); y similares (para una clasificación de trastornos del sueño, véase Seishin Shinkei Yakuri, Yasuo Hishikawa, Vol. 18, n.º 2, p. 65-72). De entre estos trastornos del sueño, es preferible un trastorno del sueño cuyos síntomas se espera que se traten y/o prevengan, o se mejoren por la actividad estimulante o actividad mejoradora de la somnolencia, y específicamente trastornos del sueño que implican sueño excesivo y/o somnolencia diurna, y similares.

- 30 Más específicamente, mediante el uso de agentes terapéuticos y/o preventivos para un trastorno del sueño de la presente invención, puede tratarse y/o prevenirse, o mejorarse un trastorno del sueño que incluye narcolepsia; hipersomnia tal como hipersomnia recurrente (hipersomnia periódica), hipersomnia idiopática e hipersomnia postraumática; trastorno del ritmo circadiano del sueño tal como síndrome de cambio del huso horario (síndrome de desfase horario, jet lag), trastorno del sueño a causa del trabajo por turnos, patrón irregular del sueño-vigilia, síndrome de la fase retardada del sueño y trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas; y similares.

- 35 A continuación se describirán métodos de preparación del Compuesto (I). Los compuestos incluidos en el Compuesto (I) pueden prepararse por el método descrito en el documento WO2005/063743 y similares, o métodos modificados del mismo, o como alternativa por los métodos que se describen a continuación.

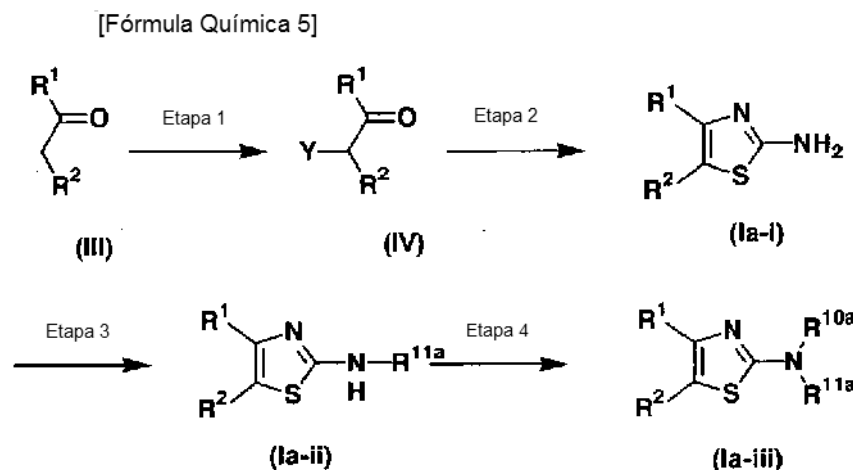
- 40 Obsérvese que, en los métodos de preparación que se muestran a continuación, en caso de que los grupos definidos experimenten cambios en las condiciones de cada método de preparación o sean inapropiados para realizar los métodos, el compuesto deseado puede prepararse empleando el método de introducir y eliminar los grupos protectores usado habitualmente en la química sintética orgánica, como se describe en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999, y similares. Según sea necesario, también puede alterarse el orden de las etapas de reacción, tal como la introducción de sustituyentes.

El Compuesto (I) puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

Método de Preparación 1

- 50 Entre el Compuesto (I), el Compuesto (Ia-i) en el que R^3 es $-NH_2$, el Compuesto (Ia-ii) en el que R^3 es $-NHR^{11a}$ (en donde R^{11a} representa cualquiera de los grupos definidos anteriormente como R^{11} excepto para el átomo de hidrógeno), o el Compuesto (Ia-iii) en el que R^3 es $-NR^{10a}R^{11a}$ (en donde R^{10a} representa cualquiera de los grupos definidos anteriormente como R^{10} excepto para el átomo de hidrógeno, y R^{11a} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) puede prepararse por los métodos descritos en, por ejemplo, Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada n.º 5-155871, Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada n.º 11-193281, y similares, o métodos similares a los mismos. Por ejemplo, El Compuesto (I) puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

- 55



(En donde R^1 , R^2 , R^{10a} y R^{11a} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente, e Y representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo)

Etapa 1

- 5 El Compuesto (IV) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (III) con 1 a 200 equivalentes de, preferiblemente, 1 a 5 equivalentes de agente de halogenación sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$, durante 5 minutos a 72 horas.

10 El Compuesto (III) puede obtenerse en el mercado o por los métodos descritos en, por ejemplo, el documento WO03/35639, Solicitud de Patente Japonesa Publicada No Examinada n.º 11-193281, y similares o métodos similares a los mismos.

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

15 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetona, 1,4-dioxano, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), ácido acético, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Etapa 2

El Compuesto (Ia-i) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (IV) preferiblemente con 1 a 20 equivalentes de tiourea en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$, preferiblemente entre la temperatura ambiente y $100\text{ }^\circ\text{C}$, durante 5 minutos a 72 horas.

- 20 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen tolueno, hexano, THF, DMF, etanol, acetonitrilo, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Etapa 3

- 25 El Compuesto (Ia-ii) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-i) preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de R^{11a}Y (en donde R^{11a} e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente), en caso necesario, preferiblemente en presencia de 1 a 100 equivalentes de base, sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos a 72 horas. Cuando R^{11a} es $-\text{COR}^{12}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), puede usarse $\text{R}^{11a}\text{-O-R}^{11a}$ (en donde R^{11a} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) en lugar de R^{11a}Y .

- 30 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, *N,N*-dimetil acetamida (DMA), 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, *N,N*-dimetil imidazolidinona (DMI), *N*-metil pirrolidona (NMP), sulfolano, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

- 35 Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP), acetato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, fosfato potásico, y similares.

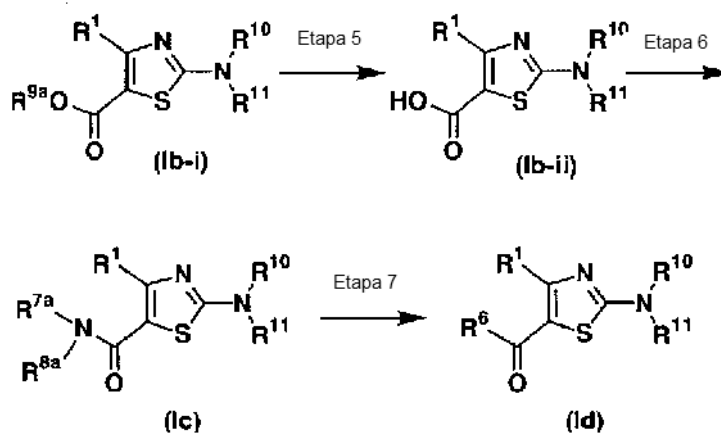
Etapa 4

El Compuesto (Ia-iii) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-ii) de la misma manera que en la Etapa 3 preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de $R^{10a}Y$ (en donde R^{10a} e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente). Cuando R^{10a} es $-COR^{12}$ (en donde R^{12} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), puede usarse $R^{10a}-O-R^{10a}$ (en donde R^{10a} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) en lugar de $R^{10a}Y$.

Método de Preparación 2

Entre el Compuesto (I), el Compuesto (Id) en el que R^2 es $-COR^6$ (en donde R^6 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), y R^3 es $-NR^{10}R^{11}$ (en donde R^{10} y R^{11} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

[Fórmula Química 6]



(En donde R^1 , R^6 , R^{10} y R^{11} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente, R^{9a} representa alquilo inferior o aralquilo sustituido o sin sustituir como se ha definido para R^9 , R^{7a} representa alquilo inferior como se ha definido para R^7 , y R^{8a} representa alcoxi inferior como se ha definido para R^8)

Etapa 5

El Compuesto (Ib-ii) puede prepararse a partir del Compuesto (Ib-i) obtenido por el método descrito en el Método de Preparación 1, de acuerdo con el método de eliminación de grupos protectores descrito en, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, y similares.

Por ejemplo, cuando R^{9a} es metilo o etilo, el Compuesto (Ib-ii) puede prepararse por tratamiento del Compuesto (Ib-i) preferiblemente con 1 equivalente a una gran cantidad en exceso de base en un disolvente que contiene agua, a una temperatura entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente que contiene agua incluyen metanol que contiene agua, etanol que contiene agua, propanol que contiene agua, THF que contiene agua, 1,4-dioxano que contiene agua, 1,2-dimetoxietano que contiene agua, tolueno que contiene agua, diclorometano que contiene agua, DMF que contiene agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Los ejemplos de la base incluyen hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, y similares.

Asimismo, cuando R^{9a} es terc-butilo, por ejemplo, el Compuesto (Ib-ii) puede prepararse por tratamiento del Compuesto (Ib-i) con 1 equivalente a una gran cantidad en exceso de disolvente sin ácido o en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen metanol, etanol, propanol, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, acetato de etilo, diclorometano, DMF, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

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

Etapa 6

El Compuesto (Ic) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ib-ii) preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de $HNR^{7a}R^{8a}$ (en donde R^{7a} y R^{8a} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente,

respectivamente) preferiblemente en presencia de 1 a 30 equivalentes de agente de condensación, y preferiblemente en presencia de 1 a 30 equivalentes de aditivo, si es necesario, sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre -30 °C y 100 °C durante 5 minutos a 72 horas.

5 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulfolano, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

10 Los ejemplos del agente de condensación incluyen diciclohexilimida (DCC), diisopropilcarbodiimida, *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), hidrocloreto de EDC, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), difenilfosforil azida (DPPA), y similares.

Los ejemplos del aditivo incluyen 1-hidroxibenzotriazol hidrato, trietilamina, y similares.

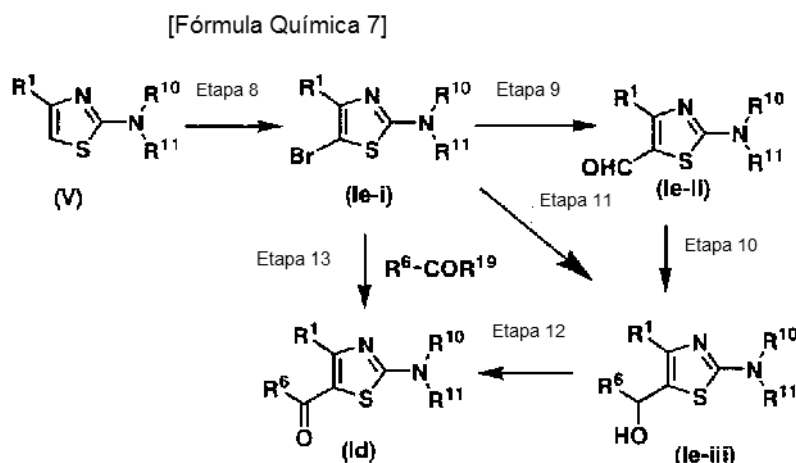
Etapa 7

15 El Compuesto (Id) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ic) preferiblemente con 1 a 50 equivalentes de R^6M (en donde R^6 tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente, y M representa un grupo metal tal como MgCl, MgBr, Mgl, Li, ZnCH₃, ZnCH₂CH₃ y Ti(OCH(CH₃)₂)₃, en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre -78 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Método de Preparación 3

20 El Compuesto (Id) también puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.



25 [En donde R^1 , R^6 , R^{10} y R^{11} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente, R^{19} representa: alcoxi inferior tal como metoxi, etoxi, propanoxi y t-butoxi; fenoxi; fenoxi sustituido con uno a cinco átomos de flúor, átomos de cloro, átomos de bromo, metoxi, etoxi, metilo, y similares; o $-NR^{20}R^{21}$ (en donde R^{20} representa alquilo inferior tal como metilo y etilo, y R^{21} representa alcoxi inferior tal como metoxi y etoxi)]

Etapa 8

El Compuesto (Ie-i) puede prepararse usando el Compuesto (V), por el método descrito en, por ejemplo, Journal of the Chemical Society (J. Chem. Soc.), p. 114, 1947, y similares, o métodos similares al mismo.

30 De forma específica, el Compuesto (Ie-i) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (V) preferiblemente con 1 a 20 equivalentes de agente de bromación en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

El Compuesto (V) puede obtenerse en el mercado o por el método descrito en, por ejemplo, Journal of the American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc.), Vol. 72, p. 3722, 1953, y similares, o métodos similares al mismo. El Compuesto (V) también puede obtenerse de acuerdo con el método descrito en el Método de Preparación 1.

35 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Los ejemplos del agente de bromación incluyen *N*-bromosuccinimida, bromo, tribromuro de *N,N,N,N*-tetra-*n*-butilamonio, tribromuro de piridinio, y similares.

Etapa 9

5 El Compuesto (Ie-ii) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ie-i) preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de un agente de formilación en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 20 equivalentes de base, a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, hexano, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

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

Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, metil litio, *n*-butil litio, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, bromuro de metil magnesio, bromuro de etil magnesio, cloruro de isopropil magnesio, y similares.

Etapa 10

15 El Compuesto (Ie-iii) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ie-ii) preferiblemente con 1 a 50 equivalentes de R⁶M (en donde R⁶ y M tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre -78 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

20 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Etapa 11

25 Como alternativa, El Compuesto (Ie-iii) también puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ie-i) preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de R⁶CHO (en donde R⁶ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 20 equivalentes de base, a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, hexano, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

30 Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, metil litio, *n*-butil litio, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, bromuro de metil magnesio, bromuro de etil magnesio, cloruro de isopropil magnesio, y similares.

Etapa 12

El Compuesto (Id) puede prepararse tratando el Compuesto (Ie-iii) preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de un agente oxidante sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre -78 °C y el punto de ebullición del disolvente durante 5 minutos a 72 horas.

35 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulfolano, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

40 Los ejemplos del agente oxidante incluyen ácido crómico, clorocromiato de piridinio (PC), diclorocromiato de piridinio (PDC), dimetilsulfóxido (DMSO)-cloruro de oxalilo, DMSO-DCC, perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP), reactivo Dess-Martin (DMP: 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3(1*H*)-ona, Jikken Kagaku Kouza, 5ª edición, Vol. 15, p. 27, Nihon Kagaku-Kai, Maruzen, 2003), ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), *N*-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO), dióxido de manganeso, y similares.

Etapa 13

45 El Compuesto (Id) también puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ie-i) preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de R⁶-COR¹⁹ (en donde R⁶ y R¹⁹ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 20 equivalentes de base, a una temperatura entre -78 °C y temperatura ambiente durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen THF, éter dietílico, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, hexano, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

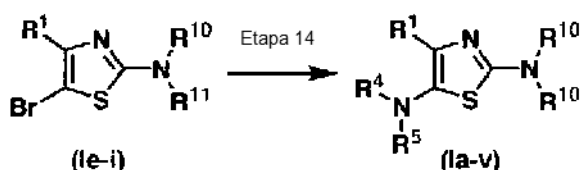
50

Los ejemplos de la base incluyen diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, metil litio, n-butil litio, hidruro de litio, hidruro sódico, hidruro potásico, bromuro de metil magnesio, bromuro de etil magnesio, cloruro de isopropil magnesio, y similares.

Método de Preparación 4

- 5 Entre el Compuesto (I), El Compuesto (Ia-v) en el que R^2 es $-NR^4R^5$ (en donde R^4 y R^5 tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente), y R^3 es $-NR^{10}R^{11}$ (en donde R^{10} y R^{11} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) puede prepararse de acuerdo con la siguiente etapa.

[Fórmula Química 8]



- 10 (En donde R^1 , R^2 , R^{10} y R^{11} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente).

Etapa 14

El Compuesto (Ia-v) puede prepararse usando el Compuesto (Ie-i) obtenido en la Etapa 8 del Método de Preparación 3, por el método descrito en, por ejemplo, el documento EP518731, o métodos similares al mismo.

- 15 De forma específica, el Compuesto (Ia-v) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ie-i) preferiblemente con 1 a 200 equivalentes de HNR^4R^5 (en donde R^4 y R^5 tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 100 equivalentes de base, si es necesario, a una temperatura entre $-30\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 minutos a 72 horas.

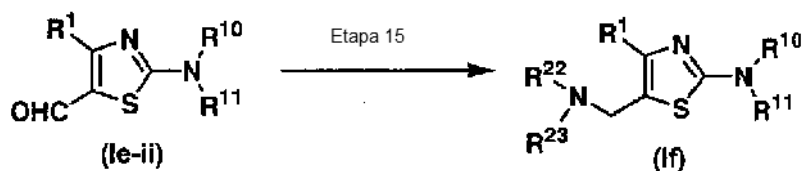
- 20 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulfolano, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación. Entre estos ejemplos, se prefiere DMF o DMA.

Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, carbonato potásico, hidróxido sódico, y similares.

25 Método de Preparación 5

- Entre el Compuesto (I), El Compuesto (If) en el que R^2 es $-CH_2NR^{22}R^{23}$ (en donde R^{22} y R^{23} representan R^x y R^y del sustituyente $-NR^xR^y$ (en donde R^x y R^y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) del alquilo inferior sustituido definido para R^2 , o se combinan junto con el átomo de nitrógeno adyacente a ellos para representar un grupo heterocíclico alifático del alquilo heterocíclico alifático sustituido o sin sustituir definido para R^2) puede prepararse de acuerdo con la siguiente etapa.

[Fórmula Química 9]



(En donde R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{22} , y R^{23} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente)

Etapa 15

- 35 El Compuesto (If) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ie-ii) obtenido en la Etapa 9 del Método de Preparación 3 preferiblemente con 1 a 200 equivalentes de $HNR^{22}R^{23}$ (en donde R^{22} y R^{23} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) en un disolvente inerte a la reacción,

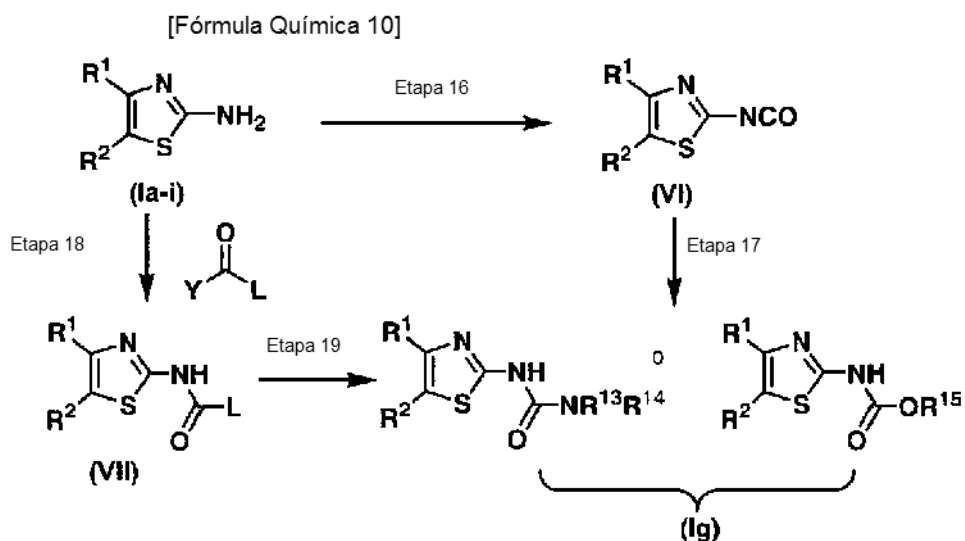
preferiblemente en presencia de 1 a 50 equivalentes de agente reductor, a una temperatura entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del agente reductor incluyen triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico, cianogenoborohidruro sódico, y similares. Entre estos ejemplos, se prefiere triacetoxiborohidruro sódico.

- 5 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen, pero no están limitados particularmente a, metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, THF, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMF, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Método de Preparación 6

- 10 Entre el Compuesto (I), el Compuesto (Ig) en el que R³ es -NHCONR¹³R¹⁴ (en donde R¹³ y R¹⁴ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente), o -NHCOOR¹⁵ (en donde R¹⁵ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.



- 15 [En donde R¹, R², R¹³, R¹⁴, R¹⁵ e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente, L representa un grupo saliente incluyendo: halógeno, tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo; alcoxi inferior tal como metoxi, etoxi y *t*-butoxi; fenoxi; o fenoxi sustituido con un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, metoxi, etoxi, metilo, nitro, ciano, y similares]

Etapa 16

- 20 El Compuesto (VI) puede prepararse usando el Compuesto (Ia-i) obtenido por los Métodos de Preparación 1 a 5 y similares, por los métodos descritos en Jikken Kagaku Kouza, 4^a edición, Vol. 20, p. 473-483, Nihon Kagaku-Kai, Maruzen, 1992, y similares, o métodos similares al mismo.

Por ejemplo, el Compuesto (VI) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-i) preferiblemente con 1 a 20 equivalentes de fosgeno o un isómero del mismo sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 100 equivalentes de base, si es necesario, a una temperatura entre -30 °C y 150 °C durante 5 minutos a 72 horas.

- 25 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulfolano, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Los ejemplos del isómero de fosgeno incluyen trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), y similares.

- 30 Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, DBU, carbonato potásico, hidróxido sódico, y similares.

Etapa 17

- 35 El Compuesto (Ig) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (VI) preferiblemente con 1 a 200 equivalentes de HR¹³R¹⁴ (en donde R¹³ y R¹⁴ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) o HOR¹⁵ (en donde R¹⁵ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 100 equivalentes de base, si es

necesario, a una temperatura entre -30 °C y 150 °C durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, DMI, NMP, sulfolano, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

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

Además, El Compuesto (Ig) también puede prepararse realizando la Etapa 17 sin aislar el Compuesto (VI) en la Etapa 16.

Etapa 18

10 El Compuesto (VII) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-i) preferiblemente con 1 a 50 equivalentes de YCOL (en donde Y y L tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 100 equivalentes de base, si es necesario, a una temperatura entre -30 °C y 150 °C durante 5 minutos a 72 horas.

15 YCOL (en donde Y y L tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente) puede obtenerse en el mercado o por el método descrito en Journal of the American Chemical Society, 1954, Vol. 76, p. 4458, y similares, o métodos similares al mismo.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulfolano, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

20 Los ejemplos de la base incluyen piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, DBU, DMAP, acetato potásico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, fosfato potásico, y similares.

Etapa 19

El Compuesto (Ig) puede prepararse usando el Compuesto (VII), de la misma manera que en el método de la etapa 17.

25 Además, el Compuesto (Ig) también puede prepararse realizando la Etapa 19 sin aislar el Compuesto (VII) en la Etapa 18.

Método de Preparación 7

Entre el Compuesto (I), el Compuesto (Ig-i) en el que R³ es -NHCONHR¹⁴ (en donde R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) puede prepararse de acuerdo con la siguiente etapa.

[Fórmula Química 11]



30

(En donde R¹, R² y R¹⁴ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente)

Etapa 20

35 El Compuesto (Ig-i) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-i) obtenido por los métodos de preparación 1 a 5 y similares, preferiblemente con 1 a 20 equivalentes de R¹⁴-NCO (en donde R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) en un disolvente inerte a la reacción a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

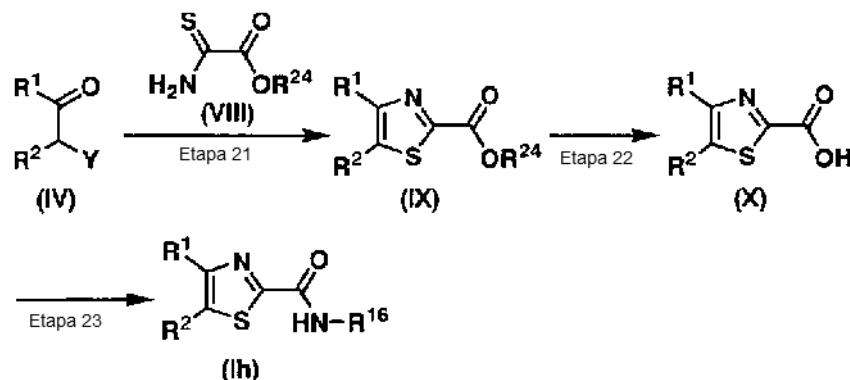
R¹⁴-NCO (en donde R¹⁴ tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) puede obtenerse en el mercado o por el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 4ª edición, Vol. 20, p. 473-483, Nihon Kagaku-Kai, Maruzen, 1992, y similares, o métodos similares al mismo.

40 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, THF, 1,4-dioxano, DMF, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, benceno, tolueno, agua, y similares.

Método de Preparación 8

Entre el Compuesto (I), el Compuesto (Ih) en el que R^3 es $-\text{CONHR}^{16}$ (en donde R^{16} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente) puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

[Fórmula Química 12]



- 5 (En donde R^1 , R^2 , R^{16} e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente, y R^{24} representa alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo y t-butilo)

Etapa 21

10 El Compuesto (IX) puede prepararse usando el Compuesto (IV) obtenido por el Método de Preparación 1, por el método descrito en Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1959, Vol. 2, p. 588, y similares, o métodos similares al mismo.

Por ejemplo, el Compuesto (IX) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (IV) preferiblemente con 1 a 20 equivalentes de Compuesto (VIII) en un disolvente inerte a la reacción a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100°C durante 5 minutos a 72 horas.

15 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen tolueno, hexano, THF, DMF, metanol, etanol, éter dietílico, acetonitrilo, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

El Compuesto (VIII) puede obtenerse en el mercado o por el método descrito en Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, 1959, Vol. 2, p. 588, y similares, o métodos similares al mismo.

Además, El Compuesto (IX) también puede prepararse realizando sucesivamente la Etapa 21, sin aislar el Compuesto (IV) a partir de $\text{R}^1\text{COCH}_2\text{R}^2$ colmo en la Etapa 1 del Método de Preparación 1.

Etapa 22

20 El Compuesto (X) puede prepararse usando el Compuesto (IX), de la misma manera que en el método de la Etapa 5 del Método de Preparación 2.

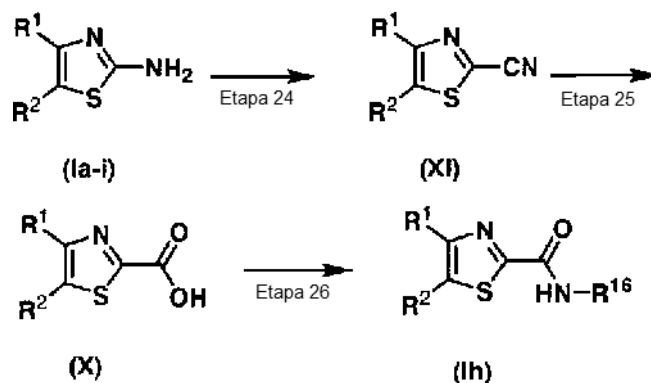
Etapa 23

25 El Compuesto (Ih) puede prepararse usando el Compuesto (X) y H_2NR^{16} (en donde R^{16} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), de la misma manera que en el método de la Etapa 6 del Método de Preparación 2.

Método de Preparación 9

El Compuesto (Ih) también puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

[Fórmula Química 13]



(En donde R^1 , R^2 y R^{16} tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente)

5 Etapa 24

El Compuesto (XI) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (Ia-i) preferiblemente con 1 a 20 equivalentes de un agente de cianación en un disolvente inerte a la reacción, preferiblemente en presencia de 1 a 20 equivalentes de compuesto de nitrito, a una temperatura entre $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del compuesto de nitrito incluyen nitrito sódico, nitrito de terc-butilo, nitrito de isoamilo, y similares.

- 10 Los ejemplos del agente de cianación incluyen cianuro de cobre (I), cianuro sódico, cianuro potásico, cianuro de tetrabutilamonio, cianuro de cinc, cianuro potásico de cobre (I), y similares.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen tolueno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Etapa 25

- 15 El Compuesto (X) puede prepararse a partir del Compuesto (XI) por el método descrito en Jikken Kagaku Kouza, 5ª edición, Vol. 15, p. 15, Nihon Kagaku-Kai, Maruzen, 2003, y similares, o métodos similares al mismo.

Por ejemplo, El Compuesto (X) puede prepararse tratando el Compuesto (XI) con 1 equivalente a una gran cantidad en exceso de base en un disolvente que contiene agua, a una temperatura entre $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

- 20 Los ejemplos de la base incluyen hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, y similares.

Los ejemplos del disolvente que contiene agua incluyen metanol que contiene agua, etanol que contiene agua, propanol que contiene agua, THF que contiene agua, 1,4-dioxano que contiene agua, 1,2-dimetoxietano que contiene agua, tolueno que contiene agua, diclorometano que contiene agua, DMF que contiene agua, y similares, que pueden usarse tanto solos como en combinación.

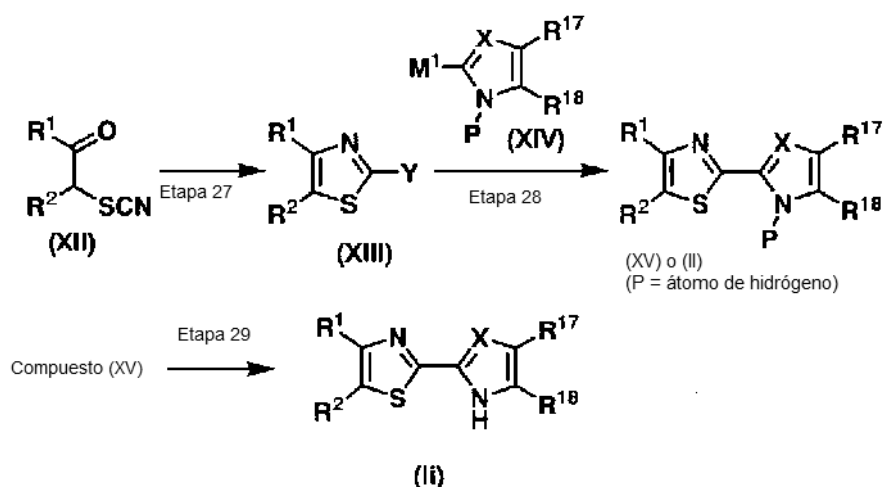
25 Etapa 26

El Compuesto (Ih) puede prepararse usando el Compuesto (X) y H_2NR^{16} (en donde R^{16} tiene el mismo significado que se ha descrito anteriormente), de la misma manera que en la Etapa 23 del Método de Preparación 8.

Método de Preparación 10

- 30 Entre el Compuesto (I), el Compuesto (II) en el que R^3 se representa por la fórmula (II) anterior puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

[Fórmula Química 14]



[En donde R¹, R², R¹⁷, R¹⁸, X e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente, P representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector (incluyendo los ejemplos de grupo protector terc-butoxicarbonilo (grupo Boc), benciloxicarbonilo (grupo Z), bencilo, acetilo, benzóilo, y similares), y M¹ representa trimetil estaño, tributil estaño, trifenil estaño, -B(OR²⁵)OR²⁶ (en donde R²⁵ y R²⁶ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa un átomo de hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo) o 4,4,5,5-tetra metil-1,3,2-dioxaborolano]

Etapa 27

El Compuesto (XIII) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (XII) preferiblemente con 1 equivalente a una cantidad en exceso de haluro de hidrógeno (YH) en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

El Compuesto (XII) puede obtenerse por el método descrito en, por ejemplo, Journal of Organic Chemistry, 1948, Vol. 13, p. 722, y similares, o métodos similares al mismo.

Los ejemplos del haluro de hidrógeno incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, y similares.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, acetonitrilo, ácido acético, acetato de etilo, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Etapa 28

El Compuesto (XV) o (ii) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (XIII) con el Compuesto (XIV) en un disolvente inerte a la reacción en presencia de una cantidad catalítica de compuesto de paladio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 140 °C durante 5 minutos a 72 horas.

El Compuesto (XV) puede obtenerse por los métodos descritos en Journal of Organic Chemistry, 2002, Vol. 67, p. 7551; Synlett, 1992, p. 805; documento WO03/053925, y similares, o métodos similares al mismo.

La reacción puede realizarse añadiendo preferiblemente 0,2 a 5 equivalentes de, por ejemplo, sales inorgánicas tales como cloruro de litio, cloruro potásico, óxido de plata, óxido de cobre, nitrato de plata y acetato de plata, o bases tales como trietilamina, etóxido sódico, carbonato sódico e hidróxido sódico, preferiblemente carbonato sódico.

Los ejemplos del compuesto de paladio incluyen cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), cloruro de [1,2-bis(difenilfosfino)etano]paladio (II), cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), y similares.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen éter dietílico, THF, 1,4-dioxano, DMF, DMA, DMSO, benceno, tolueno, xileno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de metilo, metiletil cetona, metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, hexano, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Etapa 29

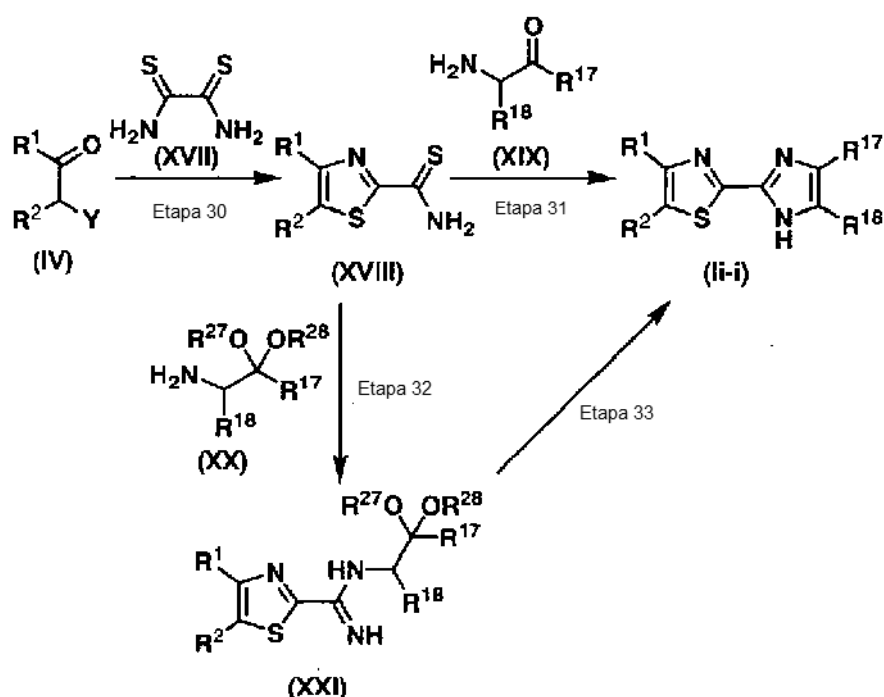
El Compuesto (li) puede prepararse eliminando el grupo protector P del Compuesto (XV) usando el método de eliminación de grupos protectores usado habitualmente en química orgánica sintética [por ejemplo, los métodos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999, y similares].

- 5 Por ejemplo, cuando P es un grupo Boc, el Compuesto (li) puede prepararse tratando el Compuesto (XV) con ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y similares. Cuando P es un grupo Z o un grupo bencilo, el Compuesto (li) puede prepararse sometiendo el Compuesto (XV) a una reacción de reducción tal como una reacción de hidrogenación, por ejemplo.

Método de Preparación 11

- 10 Entre el Compuesto (I), el Compuesto (li-i) en el que R³ se representa por la fórmula (II) anterior y X es un átomo de nitrógeno puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

[Fórmula Química 15]



- 15 [En donde R¹, R², R¹⁷, R¹⁸ e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente, R²⁷ y R²⁸ pueden ser iguales o diferentes, y cada uno representa alquilo inferior tal como metilo, etilo, propilo, o representan -(CH₂)₂- o -(CH₂)₃-junto con cada uno de los demás]

Etapa 30

El Compuesto (XVIII) puede prepararse por el método descrito en Synthetic Communications, 2001, Vol. 31, p. 3747, y similares, o métodos similares al mismo.

- 20 Por ejemplo, el Compuesto (XVIII) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (IV) obtenido en la Etapa 1 del Método de Preparación 1 preferiblemente con 1 a 20 equivalentes de ácido rubeánico (Compuesto (XVII)) en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C, durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen tolueno, hexano, THF, DMF, metanol, etanol, éter dietílico, acetonitrilo, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Etapa 31

El Compuesto (li-i) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (XVIII) con una cantidad en exceso de yoduro de metilo en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre 0 °C y 40 °C durante 5 minutos a 72 horas, y después con el Compuesto (XIX) en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

El Compuesto (XIX) puede obtenerse en el mercado o por los métodos descritos en Journal of the Chemical Society, 1949, Vol. 71, p. 2473; Synthetic Communications, 2000, Vol. 30, p. 2287; y similares, o métodos similares al mismo.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen tolueno, hexano, THF, DMF, metanol, etanol, éter dietílico, acetonitrilo, acetona, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

5 El Compuesto (li-i) también puede prepararse a través de las siguientes dos etapas.

Etapas 32

El Compuesto (XXI) puede prepararse usando el Compuesto (XVIII) y el Compuesto (XX), de la misma manera que en el método de la Etapa 31.

10 El Compuesto (XX) puede obtenerse en el mercado o por el método descrito en Tetrahedron, 1995, Vol. 51, p. 5147, y similares, o métodos similares al mismo.

Etapas 33

El Compuesto (li-i) puede prepararse usando el Compuesto (XXI), por el método de eliminación de grupos protectores descrito en, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1981, y similares, o métodos similares al mismo.

15 Por ejemplo, el Compuesto (li-i) puede prepararse tratando el Compuesto (XXI) preferiblemente con 1 equivalente a una gran cantidad en exceso de ácido en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

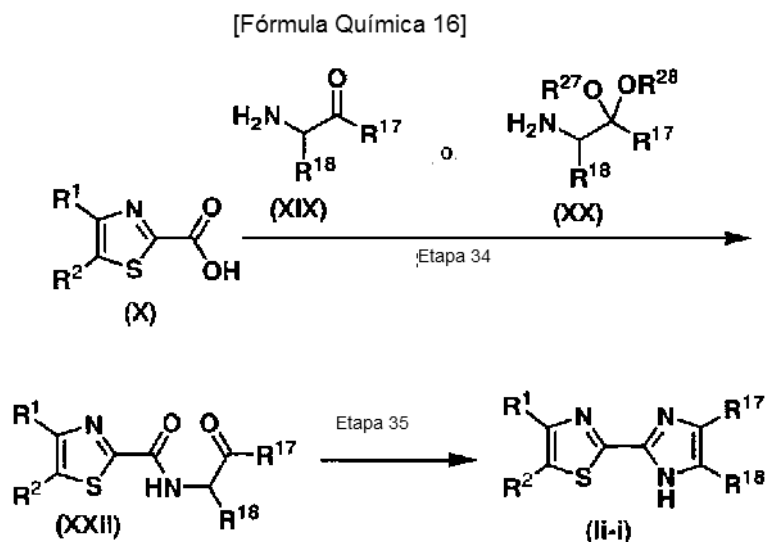
Los ejemplos del ácido incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido trifluoroacético, y similares.

20 Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen diclorometano, cloroformo, acetona, éter dietílico, THF, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Además, El Compuesto (li-i) también puede prepararse realizando sucesivamente la Etapa 33 sin aislar el Compuesto (XXI) obtenido en la Etapa 32.

Método de Preparación 12

El Compuesto (li-i) también puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.



25 (En donde R¹, R², R¹⁷, R¹⁸, R²⁷, y R²⁸ tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente)

Etapas 34

30 El Compuesto (XXII) puede prepararse usando el Compuesto (X) y el Compuesto (XIX) o (XX) realizando la Etapa 26 del Método de Preparación 9 y, si es necesario, sucesivamente la Etapa 33 del Método de Preparación 11.

Etapa 35

El Compuesto (li-i) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (XXII) preferiblemente con 1 equivalente a una cantidad en exceso de compuesto de amoníaco sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 150 °C durante 5 minutos a 72 horas.

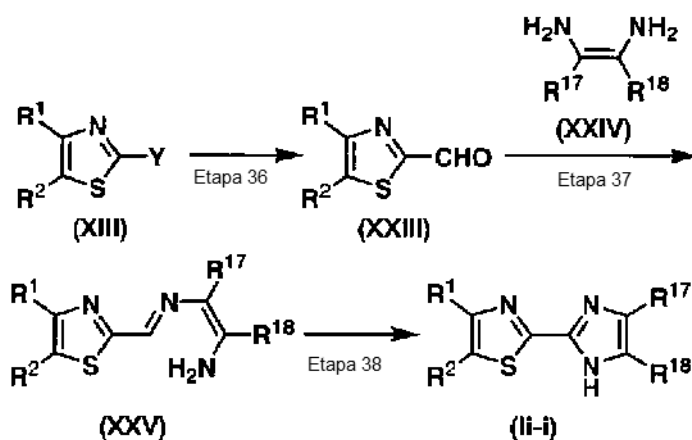
- 5 Los ejemplos del compuesto de amoníaco incluyen amoníaco, formiato amónico, acetato amónico, trifluoroacetato de amonio, y similares.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen ácido acético, DMF, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

Método de Preparación 13

- 10 El Compuesto (li-i) también puede prepararse de acuerdo con las siguientes etapas.

[Fórmula Química 17]



(En donde R¹, R², R¹⁷, R¹⁸, e Y tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente, respectivamente)

Etapa 36

- 15 El Compuesto (XXIII) puede prepararse usando el Compuesto (XIII) obtenido en la Etapa 27 del Método de Preparación 10, de la misma manera que en el método de la Etapa 9 del Método de Preparación 3.

Etapa 37

El Compuesto (XXV) puede prepararse haciendo reaccionar el Compuesto (XXIII) preferiblemente con 1 a 200 equivalentes de Compuesto (XXIV) en un disolvente, a una temperatura entre -30 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

- 20 El Compuesto (XXIV) puede obtenerse en el mercado o por los métodos descritos en Journal of the Chemical Society, 1957, p. 2197; Journal of Organic Chemistry, 1960, Vol. 25, p. 1752; y similares, o métodos similares al mismo.

- 25 Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, THF, 1,4-dioxano, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, nitrobenzono, tolueno, xileno, DMF, agua, y similares, que pueden usarse solos o en combinación.

En el caso en el que se usa nitrobenzono como disolvente en esta etapa, el Compuesto (li-i), que es el compuesto deseado de la siguiente Etapa 38, puede prepararse directamente a partir del Compuesto (XXIII).

Etapa 38

- 30 El Compuesto (li-i) puede prepararse tratando el Compuesto (XXV) preferiblemente con 1 a 100 equivalentes de un agente de oxidación en un disolvente inerte a la reacción, a una temperatura entre -78 °C y el punto de ebullición del disolvente usado, durante 5 minutos a 72 horas.

Los ejemplos del agente de oxidación incluyen ácido m-cloroperbenzoico, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), benzofuroxano, permanganato potásico, peróxido de hidrógeno, ácido peracético, hidroperóxido de terc-butilo, y similares.

Los ejemplos del disolvente inerte a la reacción incluyen acetonitrilo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, 1,2-dimetoxietano, DMF, DMA, 1,4-dioxano, THF, éter dietílico, éter diisopropílico, benceno, tolueno, xileno, piridina, DMI, NMP, sulfolano, agua, y similares, que pueden usarse tanto solos como en combinación.

- 5 Los intermedios y compuestos deseados de los métodos de preparación anteriores pueden aislarse y purificarse por métodos de separación y purificación usados habitualmente en química orgánica sintética, por ejemplo, tales como filtración, extracción, lavado, secado, condensación, recristalización y varios tipos de cromatografía. Los intermedios pueden suministrarse a la siguiente reacción sin ninguna purificación.

- 10 Entre el Compuesto (I), puede existir en forma de estereoisómeros tales como regioisómero, isómero geométrico e isómero óptico, o tautómeros. Estos y otros isómeros posibles y mezclas de los mismos también pueden usarse para agentes terapéuticos y/o preventivos para el trastorno del sueño de la presente invención.

Para obtener una sal del Compuesto (I), cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma de sal, puede purificarse tal cual. Además, cuando el Compuesto (I) se obtiene en forma libre, el Compuesto (I) puede disolverse o suspenderse en un disolvente adecuado, seguido de la adición de un ácido o una base para formar una sal. Después, la sal resultante puede aislarse y purificarse.

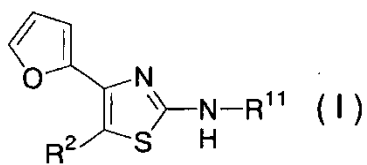
- 15 El Compuesto (I) y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede existir en forma de un aducto con agua o varios disolventes. Dichos aductos también pueden usarse para agentes terapéuticos y/o preventivos para el trastorno del sueño de la presente invención.

De la Tabla 1-1 a la Tabla 4 que se muestran a continuación muestran ejemplos específicos del Compuesto (I).

- 20 Sin embargo, debe apreciarse que los compuestos usados en la presente invención se limitan a los de las reivindicaciones adjuntas.

[Tabla 1-1]

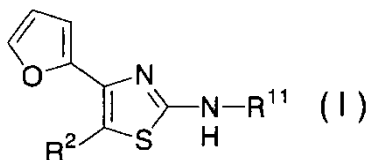
Tabla 1-1



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		

[Tabla 1-2]

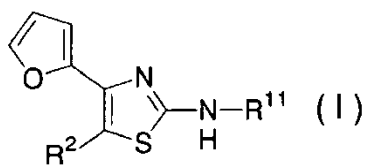
Tabla 1-2



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		

[Tabla 1-3]

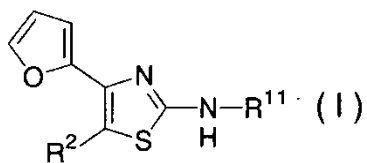
Tabla 1-3



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
25		
26		
27		
28		
29		
30		
31		
32		
33		
34		
35		
36		

[Tabla 1-4]

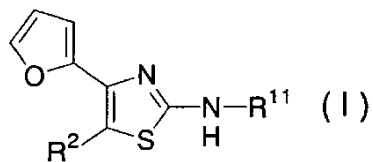
Tabla 1-4



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
37		
38		
39		

[Tabla 2-1]

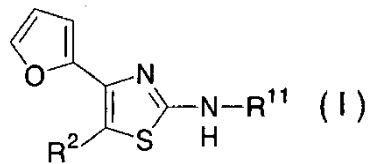
Tabla 2-1



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
40		
41		
42		
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		
50		

[Tabla 2-2]

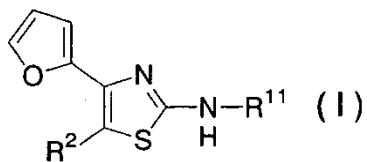
Tabla 2-2



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
51		
52		
53		
54		
55		
56		
57		
58		
59		

[Tabla 2-3]

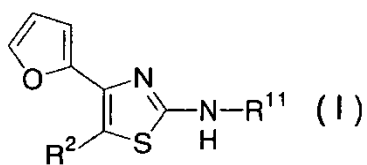
Tabla 2-3



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
60		
61		
62		
63		
64		
65		
66		
67		
68		

[Tabla 2-4]

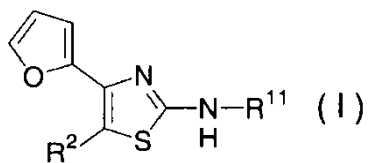
Tabla 2-4



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
69		
70		
71		
72		
73		
74		
75		
76		
77		

[Tabla 2-5]

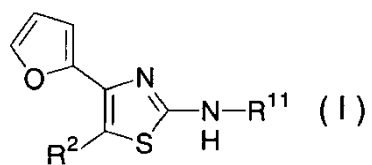
Tabla 2-5



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
78		
79		
80		
81		
82		
83		
84		
85		
86		

[Tabla 2-6]

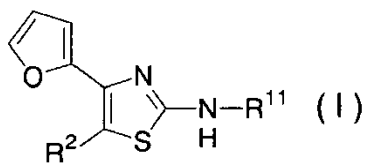
Tabla 2-6



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
87		
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		

[Tabla 2-7]

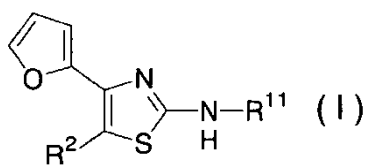
Tabla 2-7



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
97		
98		
99		
100		
101		
102		
103		
104		
105		
106		
107		

[Tabla 2-8]

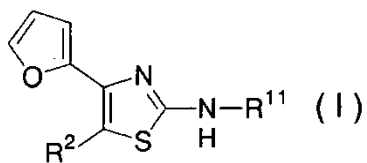
Tabla 2-8



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
108		
109		
110		
111		
112		
113		
114		
115		
116		

[Tabla 2-9]

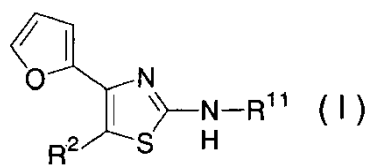
Tabla 2-9



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
117		
118		
119		
120		
121		
122		
123		
124		

[Tabla 2-10]

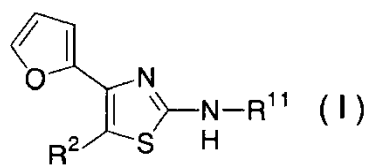
Tabla 2-10



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
125		
126		
127		
128		
129		
130		
131		
132		
133		

[Tabla 2-11]

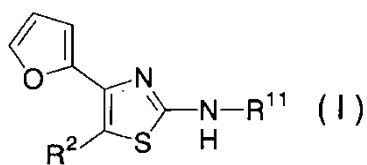
Tabla 2-11



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
134		
135		
136		
137		
138		
139		
140		
141		
142		
143		

[Tabla 2-12]

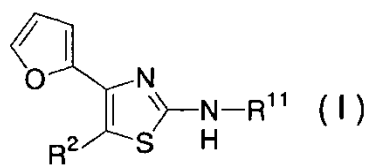
Tabla 2-12



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
144		
145		
146		
147		
148		
149		
150		
151		
152		
153		

[Tabla 2-13]

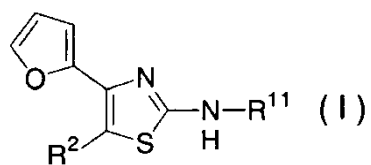
Tabla 2-13



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
154		
155		
156		
157		
158		
159		
160		
161		
162		
163		
164		

[Tabla 2-14]

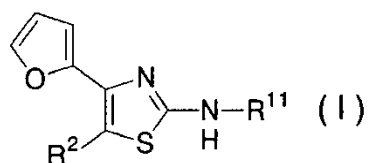
Tabla 2-14



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
165		
166		
167		
168		
169		
170		
171		
172		
173		
174		

[Tabla 2-15]

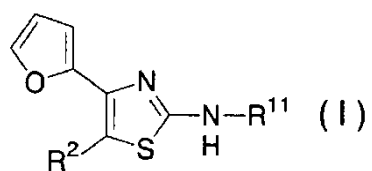
Tabla 2-15



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
175		
176		
177		
178		
179		
180		
181		
182		
183		
184		
185		

[Tabla 2-16]

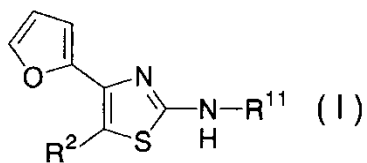
Tabla 2-16



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
186		
187		
188		
189		
190		
191		
192		
193		
194		
195		

[Tabla 2-17]

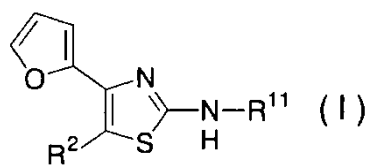
Tabla 2-17



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
196		
197		
198		
199		
200		
201		
202		
203		
204		

[Tabla 2-18]

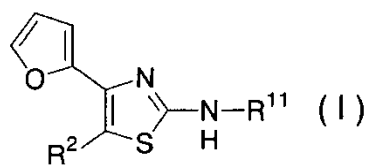
Tabla 2-18



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
205		\bullet -H
206		
207		
208		
209		
210		\bullet -H
211		
212		
213		
214		

[Tabla 2-19]

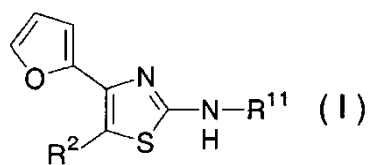
Tabla 2-19



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
215		
216		
217		
218		
219		
220		
221		
222		
223		
224		
225		

[Tabla 2-20]

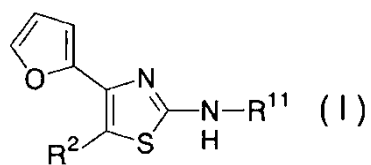
Tabla 2-20



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
226		
227		
228		
229		
230		
231		
232		
233		
234		
235		
236		

[Tabla 2-21]

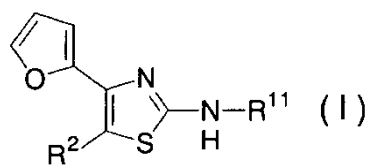
Tabla 2-21



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
237		
238		
239		
240		
241		
242		
243		
244		

[Tabla 2-22]

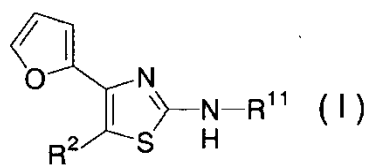
Tabla 2-22



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
245		
246		
247		
248		
249		
250		
251		
252		
253		
254		

[Tabla 2-23]

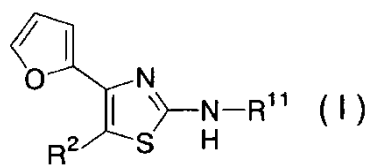
Tabla 2-23



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
255		
256		
257		
258		
259		
260		
261		
262		
263		
264		
265		

[Tabla 2-24]

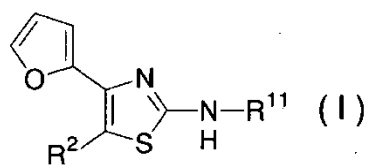
Tabla 2-24



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
266		
267		
268		
269		
270		
271		
272		
273		
274		

[Tabla 2-25]

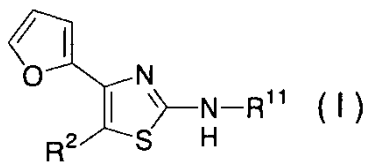
Tabla 2-25



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
275		
276		
277		
278		
279		
280		
281		
282		
283		
284		

[Tabla 2-26]

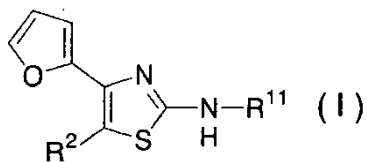
Tabla 2-26



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
285		
286		
287		
288		
289		
290		
291		
292		
293		
294		
295		

[Tabla 2-27]

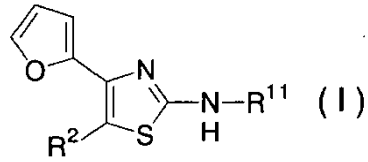
Tabla 2-27



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
296		
297		
298		
299		•-H
300		
301		
302		
303		•-H
304		
305		•-H
306		

[Tabla 2-28]

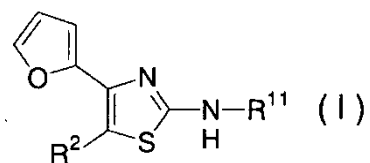
Tabla 2-28



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
307		
308		
309		
310		
311		
312		
313		
314		
315		
316		
317		

[Tabla 2-29]

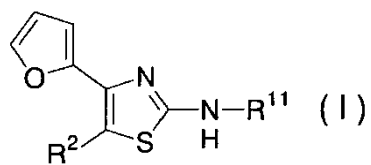
Tabla 2-29



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
318		
319		
320		
321		
322		
323		
324		
325		
326		
327		
328		

[Tabla 2-30]

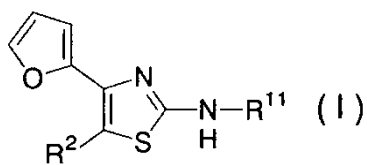
Tabla 2-30



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
329		
330		
331		
332		
333		
334		
335		
336		
337		
338		
339		

[Tabla 2-31]

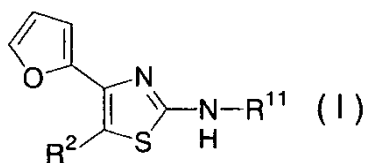
Tabla 2-31



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
340		
341		
342		
343		
344		
345		
346		
347		
348		
349		
350		

[Tabla 2-32]

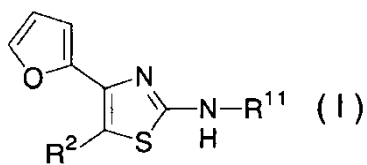
Tabla 2-32



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
351		
352		
353		
354		
355		
356		
357		
358		
359		
360		
361		

[Tabla 2-33]

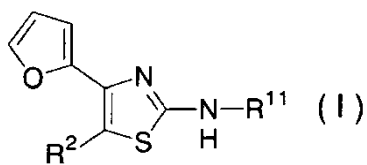
Tabla 2-33



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
362		
363		
364		
365		
366		
367		
368		
369		
370		
371		

[Tabla 2-34]

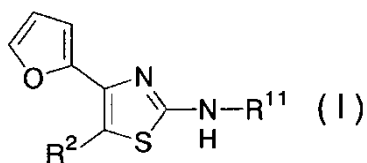
Tabla 2-34



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
372		
373		
374		
375		
376		
377		
378		
379		
380		

[Tabla 2-35]

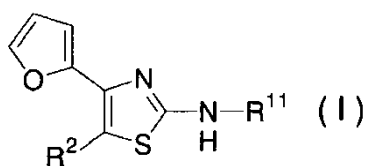
Tabla 2-35



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
381		
382		
383		
384		
385		
386		
387		
388		
389		
390		

[Tabla 2-36]

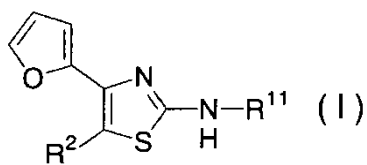
Tabla 2-36



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
391		
392		
393		
394		
395		
396		
397		
398		

[Tabla 2-37]

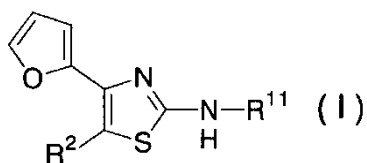
Tabla 2-37



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
399		
400		
401		
402		
403		
404		
405		
406		
407		

[Tabla 2-38]

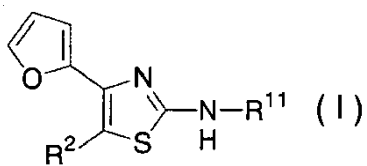
Tabla 2-38



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
408		
409		
410		
411		
412		
413		
414		
415		
416		
417		
418		

[Tabla 2-39]

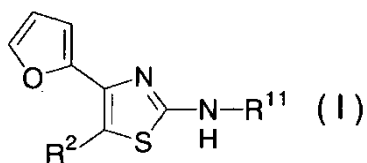
Tabla 2-39



Compuesto Número.	R ²	R ¹¹
419		
420		
421		
422		
423		
424		
425		
426		
427		
428		
429		

[Tabla 2-40]

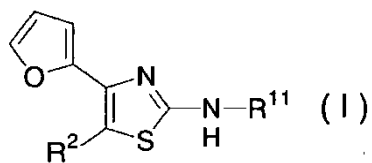
Tabla 2-40



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
430		
431		
432		
433		
434		
435		
436		
437		
438		
439		
440		

[Tabla 2-41]

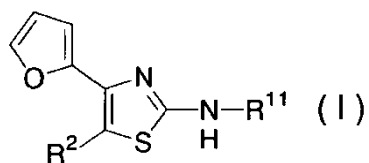
Tabla 2-41



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
441		
442		
443		
444		
445		
446		
447		
448		
449		
450		

[Tabla 2-42]

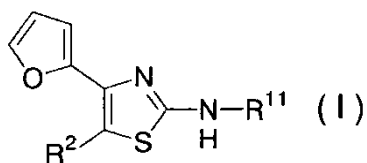
Tabla 2-42



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
451		
452		
453		
454		
455		
456		
457		
458		
459		
460		
461		

[Tabla 2-43]

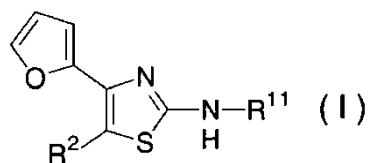
Tabla 2-43



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
462		
463		
464		
465		
466		
467		
468		
469		
470		
471		

[Tabla 2-44]

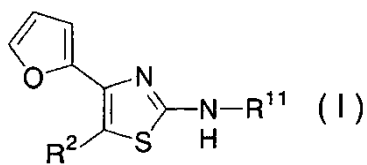
Tabla 2-44



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
472		
473		
474		
475		
476		
477		
478		
479		
480		
481		

[Tabla 2-45]

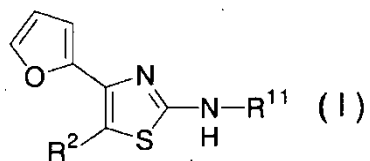
Tabla 2-45



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
482		
483		
484		
485		
486		
487		
488		
489		
490		
491		
492		

[Tabla 2-46]

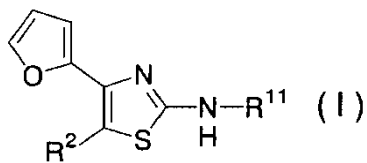
Tabla 2-46



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
493		
494		
495		
496		
497		
498		
499		
500		
501		
502		

[Tabla 2-47]

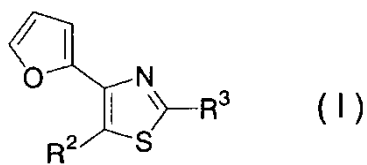
Tabla 2-47



Compuesto Número	R ²	R ¹¹
503		
504		
505		
506		
507		
508		

[Tabla 3-1]

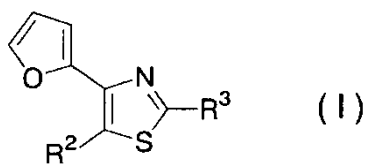
Tabla 3-1



Compuesto Número	R ²	R ³
509		
510		
511		
512		
513		
514		
515		
516		
517		
518		
519		

[Tabla 3-2]

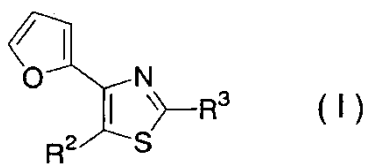
Tabla 3-2



Compuesto Número	R ²	R ³
520		
521		
522		
523		
524		
525		
526		
527		
528		
529		

[Tabla 3-3]

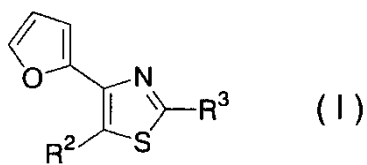
Tabla 3-3



Compuesto Número	R ²	R ³
530		
531		
532		
533		
534		
535		
536		
537		
538		
539		
540		

[Tabla 3-4]

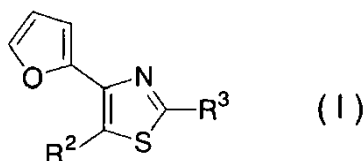
Tabla 3-4



Compuesto Número	R ²	R ⁴
541		
542		
543		
544		
545		
546		
547		
548		
549		
550		

[Tabla 4]

Tabla 4



Compuesto Número	R ²	R ⁴
551		
552		
553		
554		

Ejemplo de Ensayo 1 Actividad de Unión al Receptor de Adenosina (Ensayo de Unión al Receptor de Adenosina A_{2A})

5 El ensayo se realiza de acuerdo con el método de Bruns et al. (Molecular Pharmacology, Vol. 29, p. 331, 1986).

Se suspende estriado de rata (rata SD, Japan SLC, Inc.) en 50 ml de tampón hidrocloreuro de tris(hidroximetil)-aminometano enfriado con hielo (Tris HCl) (50 mmol/l, pH 7,7), usando un homogeneizador Polytron (Kinematica, Inc.). La suspensión se centrifuga (48,000 × g, 20 minutos) y el precipitado resultante se suspende de nuevo añadiéndole la misma cantidad de tampón Tris HCl (50 mmol/l), seguido de centrifugación en las mismas condiciones. El precipitado final resultante se suspende en tampón Tris HCl (50 mmol/l) [que contiene cloruro de magnesio (10 mmol/l) y adenosina desaminasa (0,02 unidades/mg de tejido) (Sigma)] para preparar la suspensión a la concentración de tejido de 5 mg (peso húmedo)/ml.

15 A 100 µl de suspensión de tejido, se le añaden 80 µl de CGS-21680 marcado con tritio [³H-2-[p-(2-carboxietil)fenetilamino]-5'-(N-etilcarboxamido)-adenosina: 40 Ci/mmol; New Engly Nuclear [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 251, p. 888, 1989]] (concentración final de 6,0 mmol/l) y 20 µl de solución de compuesto de ensayo (10⁻⁷ mol/l, solución en DMSO de compuesto de ensayo diluido con tampón Tris HCl). La mezcla se deja en reposo a 25 °C durante 120 minutos, seguido de filtración con succión rápida usando papel de filtro de fibra de vidrio (GF/C; Whatman), y después se lava inmediatamente tres veces con 200 µl de tampón Tris HCl enfriado con hielo (50 mmol/l). Después, el papel de filtro de fibra de vidrio se pone en un recipiente para viales y se añade MicroScinti (PerkinElmer) para medir la radiactividad con un TopCount (PerkinElmer).

20 El porcentaje de inhibición de unión al receptor de adenosina A_{2A} (unión a ³H-CGS21680) por el compuesto de ensayo puede calcularse mediante la siguiente ecuación.

[Ecuación 1]

$$\text{Porcentaje de Inhibición (\%)} = \left(1 - \frac{\text{Cantidad de unión en presencia de medicamento} - \text{cantidad de unión no específica}}{\text{Cantidad total de unión} - \text{cantidad de unión no específica}} \right) \times 100$$

- 5 La radiactividad unida total se refiere a la radiactividad unida de ^3H -CGS21680 que se ha unido a los receptores en ausencia del compuesto de ensayo. La radiactividad unida no específica se refiere a la radiactividad unida de ^3H -CGS21680 en presencia de 100 mmol/l de ciclopentiladenosina (CPA; Sigma). La radiactividad unida en presencia de medicamento se refiere a la radiactividad unida de ^3H -CGS21680 en presencia de 10^{-7} mol/l de compuesto de ensayo.
- En el ensayo anterior, el porcentaje de inhibición para el receptor de adenosina A_{2A} por el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede determinarse a diferentes concentraciones ajustando de forma apropiada la concentración del compuesto de ensayo. De acuerdo con el ensayo, se confirma que el Compuesto (I) tiene la actividad antagonista para el receptor de adenosina A_{2A} .
- 10 Ejemplo de Ensayo 2 El Efecto del Compuesto (I) sobre el Tiempo de Sueño Inducido por Pentobarbital Sódico
- El ensayo se realizó para examinar la influencia del Compuesto (I) de la presente invención sobre el tiempo de sueño inducido por pentobarbital sódico, de acuerdo con el método de Iyakuhi no Kaihatsu, Vol. 9, Iyakuhi no Tansaku I, "antihypnotic", p. 220-226, Hirokawa Shoten.
- (1) Material de ensayo
- 15 Para el ensayo, se usaron ratones ddY macho (19-21 g de peso corporal; Japan SLC, Inc.). Todos los compuestos de ensayo se usaron suspendiéndolos en agua destilada (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.) que contenía metilcelulosa al 0,5 % en volumen/peso (0,5 % de MC: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Se administró un volumen de 0,1 ml por 10 g de peso corporal de los ratones.
- (2) Método de ensayo
- 20 Se usaron grupos de siete ratones. A los grupos de control se les administró por vía oral 0,5 % de MC, mientras que a los grupos a los que se administró compuesto de ensayo se les administró una suspensión del compuesto de ensayo por vía oral. Una hora después de la administración, se administró por vía subcutánea pentobarbital sódico (pentobarbital-Na: Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., 25 mg/kg). El ratón se puso en posición recostada, y el ratón volvió inmediatamente a una posición erguida correcta (que se conoce como reflejo de enderezamiento). Sin embargo, la administración de pentobarbital sódico eliminó el reflejo de enderezamiento en los grupos de control. El periodo de tiempo durante el cual la administración del compuesto de ensayo eliminó el reflejo de enderezamiento se consideró como un tiempo de sueño. Mediante una medición del tiempo durante el cual desapareció el reflejo de enderezamiento inmediatamente después de la administración, se determinó el tiempo de sueño. Los resultados se muestran en la Tabla 5-1 y en la Tabla 5-2.
- 25
- 30

[Tabla 5-1]

Tabla 5-1

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de sueño (min) Media \pm desviación típica
Control	-	52,12 \pm 5,20
1	10	15,58 \pm 8,50****
5	10	0,82 \pm 0,82***
7	10	6,38 \pm 4,58*
8	10	4,16 \pm 4,16*
11	10	22,75 \pm 6,63****
Control	-	35,56 \pm 5,21
95	10	0,45 \pm 0,45***
136	10	1,89 \pm 1,81***
361	10	1,65 \pm 1,40***
367	10	0,10 \pm 0,10***
376	10	0,00 \pm 0,00***
416	10	0,06 \pm 0,06***
420	10	0,00 \pm 0,00***
407	10	0,00 \pm 0,00***

*, **, *** y **** se refieren a que existe una diferencia significativa sobre los grupos de control

*: $p < 0,001$, Prueba t de Student

** : $p < 0,01$, ensayo de Aspin-Welch

***: $p < 0,001$, ensayo de Aspin-Welch

****: $p < 0,01$, Prueba t de Student

[Tabla 5-2]

Tabla 5-2

Compuesto de ensayo	Dosis (mg/kg, p.o.)	Tiempo de sueño (min) Media \pm desviación típica
Control	-	40,00 \pm 5,32
508	10	14,26 \pm 4,35**
78	10	8,66 \pm 4,67*
114	10	0,63 \pm 0,53*
142	10	4,52 \pm 4,41*
157	10	9,39 \pm 5,68****
336	10	1,60 \pm 1,56***
Control	-	45,87 \pm 4,17
99	10	0,05 \pm 0,02***
360	10	0,03 \pm 0,02***
373	10	0,03 \pm 0,02***
365	10	0,05 \pm 0,05***
463	10	0,00 \pm 0,00***
409	10	0,05 \pm 0,05***

*, **, *** y **** se refieren a que existe una diferencia significativa sobre los grupos de control

*: $p < 0,001$, Prueba t de Student

** : $p < 0,01$, ensayo de Aspin-Welch

***: $p < 0,001$, ensayo de Aspin-Welch

****: $p < 0,01$. Prueba t de Student

5 A partir de los resultados anteriores, se demostró que el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tenía el efecto de reducir el tiempo de sueño inducido por pentobarbital sódico. En otras palabras, se demostró que el Compuesto (I) suprimía el sueño inducido por hipnóticos tales como pentobarbital sódico. Es decir, se considera que el Compuesto (I) tiene actividad estimulante y es útil para tratar y/o prevenir un trastorno del sueño y mejorar la somnolencia diurna, y similares, por ejemplo.

10 Por lo tanto, se considera que el Compuesto (I) puede tratar y/o prevenir o mejorar adecuadamente trastornos del sueño, particularmente aquellos cuyos síntomas se espera que se traten y/o prevengan, o se mejoren por la actividad estimulante o actividad mejoradora de la somnolencia, o más específicamente trastornos del sueño que implican sueño excesivo y/o somnolencia diurna.

15 Más específicamente, Se considera que mediante la administración del Compuesto (I), un trastorno del sueño, particularmente narcolepsia; hipersomnolia tal como hipersomnolia recurrente (hipersomnolia periódica), hipersomnolia idiopática e hipersomnolia postraumática; un trastorno del ritmo circadiano del sueño tal como síndrome de cambio del huso horario (síndrome de desfase horario, jet lag), un trastorno del sueño a causa del trabajo por turnos, patrón irregular del sueño-vigilia, síndrome de la fase retardada del sueño o un trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas; y similares, puede tratarse y/o prevenirse o mejorarse adecuadamente.

20 El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse solo. Sin embargo, generalmente, el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se proporciona preferiblemente en varias preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para animales o seres humanos.

Las preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden incluir el Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo solo o en forma de mezcla con un ingrediente

activo para cualquier otro tratamiento. Además, estas preparaciones farmacéuticas se preparan mezclando el ingrediente activo con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y después sometiendo la mezcla a cualquier método bien conocido en el campo técnico de los productos farmacéuticos.

5 En cuanto a la vía de administración, se prefiere elegir la vía de administración más eficaz. Los ejemplos de la vía de administración incluyen administración oral y administración parenteral tal como administración intravenosa.

Los ejemplos de forma de administración incluyen comprimidos, inyecciones, y similares.

10 Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral, por ejemplo, comprimidos, puede prepararse usando excipientes tales como lactosa, disgregantes tales como almidón, lubricantes tales como estearato de magnesio, aglutinantes tales como hidroxipropilcelulosa, tensioactivos tales como éster de ácidos grasos y plastificantes tales como glicerina, y similares.

Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, por ejemplo, inyecciones, puede prepararse usando diluyentes o un disolvente tal como solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de salmuera y solución de glucosa, y similares.

15 En las formas farmacéuticas anteriores para la administración parenteral, pueden añadirse uno o más aditivos seleccionados de los excipientes, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, tensioactivos, plastificantes, que se ejemplifican en la administración oral, diluyentes, conservantes, aromas y similares.

20 El Compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra habitualmente por vía sistémica o local mediante administración oral o parenteral cuando se usa para los fines anteriores. Las dosis y las frecuencias de administración pueden variar dependiendo de la forma farmacéutica, edad y peso corporal de un paciente, naturaleza o gravedad del síntoma que se trate, y similares. En la administración oral, en general, una dosis de 0,01 a 1000 mg, preferiblemente, de 0,05 a 500 mg, se administra a un paciente adulto una o varias veces al día. En la administración parenteral tal como la administración intravenosa, en general, una dosis de 0,001 a 1000 mg, preferiblemente, de 0,01 a 300 mg, se administra a un paciente adulto una o varias veces al día, o de forma continua en la vena durante 1 a 24 horas al día. Sin embargo, estas dosis y frecuencias de administración pueden variar con las diversas condiciones descritas anteriormente.

25 La presente invención se analizará en detalle basándose en los Ejemplos y Ejemplos de Referencia que se muestran a continuación.

30 El espectro de resonancia magnética nuclear de protones (^1H RMN) usado en los Ejemplos de Referencia se midió a 270 MHz o a 300 MHz, y, dependiendo del compuesto y de las condiciones de medición, puede que no se observaran claramente los protones intercambiados. La multiplicidad de la señal se da mediante la notación usada habitualmente. El símbolo "a" representa una señal aparentemente ancha.

Ejemplo 1

Comprimido (Compuesto 78)

35 Se preparan comprimidos que tienen la siguiente composición de acuerdo con la manera convencional. Compuesto 78 (40 g), lactosa (286,8 g) y almidón de patata (60 g) se mezclan juntos y se les añade una solución acuosa al 10 % de hidroxipropilcelulosa (120 g). La mezcla se amasa de acuerdo con la manera convencional, se granula, se seca y se dimensiona en un polvo para formación de comprimidos. Esto se sigue de la adición de estearato de magnesio (1,2 g) y mezclado. Después, los polvos se troquelan con una máquina de formación de comprimidos equipada con un punzón que tiene un diámetro de 8 mm (Kikusui Seisakusho, modelo RT-15) para obtener comprimidos (que
40 contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido).

[Tabla 6]

Formulación	Compuesto 78	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		<hr/>
		200 mg

Ejemplo 2

Inyección (Compuesto 95)

- 5 Se prepara una inyección que tiene la siguiente composición de acuerdo con la manera convencional. Compuesto 95 (1 g) y D-manitol (5 g) se añaden a agua destilada para inyección y se mezclan. Esto se sigue de la adición de ácido clorhídrico y una solución acuosa de hidróxido sódico para ajustar el pH a 6. El volumen total se ajusta a 1000 ml con agua destilada para inyección. Después, se cargan asépticamente 2 ml de la mezcla en cada vial de vidrio para obtener una inyección (que contiene 2 mg de ingrediente activo por vial).

10 [Tabla 7]

Formulación	Compuesto 95	2 mg
	D-manitol	10 mg
	Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
	solución acuosa de NaOH	cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	cantidad apropiada
		<hr/>
		2,00 ml

Ejemplo 3

Comprimido (Compuesto 376)

- 15 Usando el Compuesto 376 (40 g), los comprimidos del título (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido) se obtienen de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

[Tabla 8]

Formulación	Compuesto 376	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		<hr/>
		200 mg

Ejemplo 4

Comprimido (Compuesto 420)

Usando el Compuesto 420 (40 g), los comprimidos del título (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido) se obtienen de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

5 [Tabla 9]

Formulación	Compuesto 420	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		<hr/> 200 mg

Ejemplo 5

Inyección (Compuesto 463)

Usando el Compuesto 463 (1 g), la inyección del título (que contiene 2 mg de ingrediente activo por vial) se obtiene de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2.

10 [Tabla 10]

Formulación	Compuesto 463	2 mg
	D-manitol	10 mg
	Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
	solución acuosa de NaOH	cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	cantidad apropiada
		<hr/> 2,00 ml

Ejemplo 6

Comprimido (Compuesto 1)

Usando el Compuesto 1 (40 g), los comprimidos del título (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido) se obtienen de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

15

[Tabla 11]

Formulación	Compuesto 1	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		<hr/> 200 mg

Ejemplo 7

Inyección (Compuesto 1)

Usando el Compuesto 1 (1 g), la inyección del título (que contiene 2 mg de ingrediente activo por vial) se obtiene de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2.

5 [Tabla 12]

Formulación	Compuesto 1	2 mg
	D-manitol	10 mg
	Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
	solución acuosa de NaOH	cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	cantidad apropiada
		2,00 ml

Ejemplo 8

Comprimido (Compuesto 407)

10 Usando el Compuesto 407 (40 g), los comprimidos del título (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido) se obtienen de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

[Tabla 13]

Formulación	Compuesto 407	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		200 mg

Ejemplo 9

Comprimido (Compuesto 409)

15 Usando el Compuesto 409 (40 g), los comprimidos del título (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido) se obtienen de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

[Tabla 14]

Formulación	Compuesto 409	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		200 mg

Ejemplo 10

Comprimido (Compuesto 373)

Usando el Compuesto 373 (40 g), los comprimidos del título (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido) se obtienen de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

5 [Tabla 15]

Formulación	Compuesto 373	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		<hr/> 200 mg

Ejemplo 11

Comprimido (Compuesto 416)

Usando el Compuesto 416 (40 g), los comprimidos del título (que contienen 20 mg de ingrediente activo por comprimido) se obtienen de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 1.

10

[Tabla 16]

Formulación	Compuesto 416	20 mg
	Lactosa	143,4 mg
	Almidón de patata	30 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg
		<hr/> 200 mg

Ejemplo 12

Inyección (Compuesto 5)

Usando el Compuesto 5 (1 g), la inyección del título (que contiene 2 mg de ingrediente activo por vial) se obtiene de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2.

15

[Tabla 17]

Formulación	Compuesto 5	2 mg
	D-manitol	10 mg
	Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
	solución acuosa de NaOH	cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	cantidad apropiada
		<hr/> 2,00 ml

Ejemplo 13**Inyección (Compuesto 360)**

Usando el Compuesto 360 (1 g), la inyección del título (que contiene 2 mg de ingrediente activo por vial) se obtiene de la misma manera que en el Ejemplo de Preparación 2.

5 [Tabla 18]

Formulación	Compuesto 360	2 mg
	D-manitol	10 mg
	Ácido clorhídrico	cantidad apropiada
	solución acuosa de NaOH	cantidad apropiada
	Agua destilada para inyección	cantidad apropiada
		2,00 ml

Los Compuestos 1 a 508 se obtuvieron de acuerdo con los métodos descritos en el documento WO2005/063743. Solo los compuestos 1, 5, 7, 8, 11, 78, 95, 99, 114, 136, 142, 157, 336, 360, 361, 365, 367, 373, 376, 407, 409, 416, 420, 463 y 508 son parte de la invención. Todos los demás compuestos son compuestos de referencia.

10 **[Ejemplo de Referencia 1]**

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

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 7,67 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,63 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 349.

15 **[Ejemplo de Referencia 2]**

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

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,20 (s, 3H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 12,50 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 286.

20 **[Ejemplo de Referencia 3]**

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

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,34 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 12,5 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 315.

[Ejemplo de Referencia 4]

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

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,24-1,86 (10H, m), 2,50-2,56 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 12,4 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 354.

[Ejemplo de Referencia 5]

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

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,59-7,63 (m, 1H), 7,67-7,68 (m, 1H), 8,44-8,48 (m, 1H), 8,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81-8,83 (m, 1H), 9,24-9,25 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 349.

[Ejemplo de Referencia 6]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (Compuesto 6)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83-8,84 (m, 1H), 8,94-8,95 (m, 1H), 9,30-9,31 (m, 1H), 12,85 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 350.

[Ejemplo de Referencia 7]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 7)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,02 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.

[Ejemplo de Referencia 8]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 8)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,12-7,13 (m, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,65 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85-7,86 (m, 1H), 8,30-8,62 (m, 3H), 12,84 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.

[Ejemplo de Referencia 9]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-1-oxopiridin-3-carboxamida (Compuesto 9)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,62 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,44-8,46 (m, 1H), 8,66 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,83-8,84 (m, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

[Ejemplo de Referencia 10]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-2-hidroxipiridin-5-carboxamida (Compuesto 10)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,42 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 2,8, 9,7 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 6,1 Hz, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365.

[Ejemplo de Referencia 11]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-piridil)tiazol-2-il]-4-(imidazol-1-ilmetil)benzamida (Compuesto 11)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,23 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,65 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 10,15 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 428.

[Ejemplo de Referencia 12]**N-[4-(2-Furil)-5-feniltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 12)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53-6,55 (m, 2H), 7,43-7,46 (m, 5H), 7,61 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 13,23 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348.

[Ejemplo de Referencia 13]**N-[5-Bencil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 13)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 4,39 (s, 2H), 6,34 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 6H), 7,63 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 8,71 (dd, J = 1,7, 4,5 Hz, 2H), 10,90 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.

[Ejemplo de Referencia 14]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxopiridin-4-il)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 14)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,18 (s, 3H), 6,59 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 1,5, 4,6 Hz, 2H), 12,5 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[Ejemplo de Referencia 15]**2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 15)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,04 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,41 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,2 Hz, 1H).

5 **[Ejemplo de Referencia 16]****N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-[(2-hidroxi)etil]amino]piridin-5-carboxamida (Compuesto 16)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,91 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,30-3,43 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,78 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,55 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 416.

10 **[Ejemplo de Referencia 17]****N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-morfolinopiridin-5-carboxamida (Compuesto 17)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,02 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,82 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 442.

15 **[Ejemplo de Referencia 18]****N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-4-carboxamida (Compuesto 18)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,37 (s, 3H), 2,55 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,66 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 1,3, 5,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 9,50 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 455.

20 **[Ejemplo de Referencia 19]****1-(5-Cianopiridin-2-il)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 19)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,35-4,45 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2, 9,4 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,76 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 465.

25 **[Ejemplo de Referencia 20]****N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-[5-(metanosulfonyl)piridin-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 20)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,70-1,90 (m, 2H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,99 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 4,41-4,51 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,51 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 518.

30 **[Ejemplo de Referencia 21]****N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-morfolinocarbonilpiperidin-4-carboxamida (Compuesto 21)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,60-1,90 (m, 4H), 2,30-2,50 (m, 1H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,99 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,26 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,68 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,66-3,76 (m, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,73 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 476.

35 **[Ejemplo de Referencia 22]****N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-1-metanosulfonylpiperidin-4-carboxamida (Compuesto 22)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,00 (m, 4H), 2,35-2,50 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,99 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,76 (ddd, J = 3,8, 3,8, 14,6 Hz, 2H), 3,88 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,67 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 441.

40 **[Ejemplo de Referencia 23]****1-(N,N-Dimetilsulfamoil)-N-[4-(2-furil)-5-morfolinotiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 23)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,25-2,45 (m, 1H), 2,70-2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,99 (t, J = 4,6 Hz,

4H), 3,78 (ddd, J = 3,8, 3,8, 14,8 Hz, 2H), 3,89 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,75 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 470.

[Ejemplo de Referencia 24]

N-[4-(2-Furil)-5-morfolinotiazol-2-il]-4-(2-oxopiperidinometil)benzamida (Compuesto 24)

- 5 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,81-1,84 (m, 4H), 2,48-2,51 (m, 2H), 3,03 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,22-3,26 (m, 2H), 3,90 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 4,66 (s, 2H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 13,5 Hz, 2H), 9,45 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 467.

[Ejemplo de Referencia 25]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiperazin-1-il)tiazol-2-il]-piridin-4-carboxamida (Compuesto 25)

- 10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,47 (s, 3H), 2,70-2,81 (m, 4H), 3,10-3,19 (m, 4H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,74 (d, J = 6,1 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 370.

[Ejemplo de Referencia 26]

N-[4-(2-Furil)-5-tiomorfolinotiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 26)

- 15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,84-2,87 (m, 4H), 3,25-3,28 (m, 4H), 6,45 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,78 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 10,2 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 373.

[Ejemplo de Referencia 27]

N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxotiomorfolino)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 27)

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,93-3,33 (m, 8H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,79 (d, J = 6,2 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 389.

[Ejemplo de Referencia 28]

N-[5-(1,1-Dioxotiomorfolino)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-piridin-4-carboxamida (Compuesto 28)

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,21-3,24 (m, 4H), 3,52-3,56 (m, 4H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 405.

[Ejemplo de Referencia 29]

N-[4-(2-Furil)-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 29)

- 30 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,11 (s, 3H), 2,98-3,02 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,10-7,19 (m, 4H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 12,08 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 340.

[Ejemplo de Referencia 30]

N-[5-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]decano-8-il)-4-(2-furil)-tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 30)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,87-1,91 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 4H), 3,98 (s, 4H), 6,47 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 10,61 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 350.

[Ejemplo de Referencia 31]

- 35 **0,5 Fumarato de N-[4-(2-furil)-5-[N-(2-metoxietil)-N-metilamino]tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 31)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,09 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,03-3,07 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,77 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 12,08 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 296.

[Ejemplo de Referencia 32]

- 40 **N-[5-Formil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 32)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,77 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,00-8,03 (m, 3H), 8,84 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 10,46 (s, 1H), 13,60 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 33]**N-[4-(2-Furil)-5-(morfolinometil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 33)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,31-3,34 (m, 4H), 3,59-3,62 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,9, 3,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,9, 1,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 13,02 (s a, 1H) ESIMS m/z: $[\text{M-H}]^+$ 371.

[Ejemplo de Referencia 34]**N-[4-(2-Furil)-5-(morfolinometil)tiazol-2-il]-3-piridinacarboxamida (Compuesto 34)**

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2,60-2,63 (m, 4H), 3,74-3,77 (m, 4H), 3,94 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 1H), 8,24-8,28 (m, 1H), 8,78-8,83 (m, 1H), 9,18-9,19 (m, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M-H}]^-$ 369.

[Ejemplo de Referencia 35]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-tienil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 35)**

15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,33 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 3,3 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 3,7, 5,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 1,5, 3,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,5, 5,1 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,54-7,62 (m, 1H), 7,86-7,94 (m, 2H), 9,59 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 353.

[Ejemplo de Referencia 36]**N-(4-(2-Furil)-5-(1-metilindol-2-il)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 36)**

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,55 (s, 3H), 6,05 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14-7,22 (m, 1H), 7,24-7,41 (m, 2H), 7,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,71 (m, 4H), 7,91-7,97 (m, 2H), 9,76 (s a, 1H). p.f.: 195-196 °C.

[Ejemplo de Referencia 37]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 37)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,46 (s, 3H), 6,21 (dd, J = 1,6, 7,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,35 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 379. p.f.: 280-282 °C.

[Ejemplo de Referencia 38]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 38)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,49 (s, 3H), 6,46 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 2,7, 9,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,20 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,22 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 379. p.f.: 294-295 °C.

[Ejemplo de Referencia 39]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-isopropil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 39)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,32-1,34 (m, 6H), 5,17-5,22 (m, 1H), 6,66 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 13,3 (s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 408. p.f.: 190-194 °C.

[Ejemplo de Referencia 40]**2-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-carboxilato de etilo (Compuesto 40)**

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,37 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,35 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,3, 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,3, 3,5 Hz, 1H), 9,43 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 339.

[Ejemplo de Referencia 41]**Ácido 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)tiazol-5-carboxílico (Compuesto 41)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,00 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M+H}]^+$ 311.

[Ejemplo de Referencia 42]**2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-4-(2-furil)-*N*-metoxi-*N*-metiltiazol-5-carboxamida (Compuesto 42)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (s, 9H), 3,34 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,47 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 9,23 (s, 1H).

5 **[Ejemplo de Referencia 43]*****N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 43)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 6,38 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36-7,53 (m, 3H), 7,76-7,78 (m, 2H).

[Ejemplo de Referencia 44]10 **2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il Fenil Cetona (Compuesto 44)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,40 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,44-7,55 (m, 3H), 8,00 (s, 2H).

[Ejemplo de Referencia 45]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-hidroxi-2-metil-propanamida (Compuesto 45)**

15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,63 (s, 6H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,53 (m, 3H), 7,78-7,82 (m, 2H), 10,6 (s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 357. p.f.: 153-154 °C.

[Ejemplo de Referencia 46]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-hidroxiciclopropanocarboxamida (Compuesto 46)**

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,26-1,32 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 10,31 (s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 355. p.f.: 202-205 °C.

[Ejemplo de Referencia 47]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-3-(*N,N*-dimetilcarbamoil)benzamida (Compuesto 47)**

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,94 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,56-7,73 (m, 5H), 8,16-8,20 (m, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 386. p.f.: 222-224 °C.

[Ejemplo de Referencia 48]**2-Clorometil-*N*-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 48)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 4,69 (s, 2H), 6,22 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39-7,64 (m, 4H), 7,81-7,85 (m, 3H), 8,66-8,68 (m, 1H).

30 **[Ejemplo de Referencia 49]*****N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(dimetilaminometil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 49)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,30 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 6,30 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39-7,44 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 1,5, 5,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 8,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 433. p.f.: 205-209 °C.

35 **[Ejemplo de Referencia 50]*****N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[*N*-(2-dimetilaminoetil)-*N*-metilaminometil]piridin-4-carboxamida (Compuesto 50)**

40 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,31 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 1H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 1,9, 5,1 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,62 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 490.

[Ejemplo de Referencia 51]**Dihidrocloruro de *N*-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilaminometil]piridin-4-carboxamida (Compuesto 51)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,87 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,41 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 6,48 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 0,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 3H), 7,55-7,61 (m, 1H), 7,70-7,76 (m, 2H), 8,11 (dd, $J = 1,6, 5,1$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,90 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[Ejemplo de Referencia 52]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(morfolinometil)piridin-4-carboxamida (Compuesto 52)**

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2,52-2,53 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,72-3,75 (m, 4H), 6,29 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,8, 5,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 8,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475. p.f.: 212-213 °C

[Ejemplo de Referencia 53]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamino]piridin-4-carboxamida (Compuesto 53)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,13 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,59 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 6,35 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 1,3, 5,1$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,06 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 10,70 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463. p.f.: 145-147 °C.

[Ejemplo de Referencia 54]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-piperidinopiridin-4-carboxamida (Compuesto 54)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,64 (m, 6H), 3,61-3,65 (m, 4H), 6,51 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,72-7,74 (m, 2H), 8,27 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 13,38 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459. p.f.: 195-198 °C.

[Ejemplo de Referencia 55]**2-Cloro-*N*-[5-benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 55)**

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,31 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 8,16 (dd, $J = 2,6, 8,1$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 56]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolino-5-piridinacarboxamida (Compuesto 56)**

30 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,67-3,70 (m, 4H), 3,80-3,83 (m, 4H), 6,37 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 7,97 (dd, $J = 2,6, 9,2$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 10,02 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[Ejemplo de Referencia 57]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 57)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,41 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 2H), 8,02 (dd, $J = 2,8, 9,7$ Hz, 1H), 8,44 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392. p.f.: > 300 °C.

[Ejemplo de Referencia 58]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 58)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,99 (s, 3H), 6,45 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,51-7,57 (m, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. p.f.: 220-225 °C.

[Ejemplo de Referencia 59]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 59)**

45 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,00 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,27 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,50-7,56 (m, 1H), 7,69 (dd, $J =$

2,6, 9,5 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 11,28 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 420. p.f.: 109-114 °C.

[Ejemplo de Referencia 60]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)-1,2-dihidropiridin-5-carboxamida (Compuesto 60)

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 5,22 (s, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,56-7,61 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 2H), 8,10 (dd, J = 2,5, 9,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 13,01 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 483. p.f.: 270-275 °C.

[Ejemplo de Referencia 61]

N-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridazin-4-carboxamida (Compuesto 61)

- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,49 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 3H), 7,56-7,59 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 2H), 8,22-8,25 (m, 1H), 9,51-9,53 (m, 1H), 9,71-9,73 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 377. p.f.: 225-248 °C.

[Ejemplo de Referencia 62]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilbenzoil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 62)

- 15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 2,42 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,13-7,40 (m, 5H), 7,50-7,55 (m, 1H), 8,86 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 385.

[Ejemplo de Referencia 63]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metilfenil cetona (Compuesto 63)

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,37 (s, 3H), 6,40 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,05-7,30 (m, 4H), 7,39 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (s a, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 285.

[Ejemplo de Referencia 64]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 64)

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,31 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 2H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,58 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 390.

[Ejemplo de Referencia 65]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metilbenzoil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 65)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 2,35 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,53-7,59 (m, 2H), 8,55 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 385.

- 30 **[Ejemplo de Referencia 66]**

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-metilfenil cetona (Compuesto 66)

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,25 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 6H), 7,98 (s a, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 285.

[Ejemplo de Referencia 67]

- 35 **N-[4-(2-Furil)-5-(3-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 67)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,35 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,61 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 390.

[Ejemplo de Referencia 68]

- 40 **N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilbenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 68)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,37 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,5, 4,5 Hz, 2H), 13,58 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 390.

[Ejemplo de Referencia 69]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxibenzoil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 69)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 3,74 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,83-6,92 (m, 1H), 6,97 (ddd, J = 0,8, 7,3, 7,3 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,54-7,57 (m, 1H), 8,78 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.

[Ejemplo de Referencia 70]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxifenil cetona (Compuesto 70)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,64 (s, 3H), 6,42 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88-7,04 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,97 (s a, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 301.

[Ejemplo de Referencia 71]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 71)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,67 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,6, 7,5, 8,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,55 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 406.

[Ejemplo de Referencia 72]**N-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 72)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,75 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 1,1, 2,7, 7,5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,52 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,59 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 406.

[Ejemplo de Referencia 73]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxibenzoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 73)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,09 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 2H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,54 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 406.

[Ejemplo de Referencia 74]**N-[5-(2-Fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 74)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,43 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 1,1, 8,7, 9,5 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 1,1, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,53 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,56 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 389.

[Ejemplo de Referencia 75]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-fluorofenil cetona (Compuesto 75)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,40 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 3,0, 3,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,36-7,49 (m, 2H), 8,17 (s a, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 289.

[Ejemplo de Referencia 76]**N-[5-(2-Fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 76)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,46 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,63 (d, J = 5,4 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 394.

[Ejemplo de Referencia 77]**N-[5-(3-Fluorobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 77)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,40-7,55 (m, 5H), 8,03 (dd, J = 1,5, 4,2 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,5, 4,2 Hz, 2H), 13,64 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 394.

[Ejemplo de Referencia 78]**N-[5-(4-Fluorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 78)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,28 (ddd, $J = 1,9, 8,9, 8,9$ Hz, 2H), 7,51 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,81 (ddd, $J = 1,9, 5,4, 8,9$ Hz, 2H), 8,03 (dd, $J = 1,9, 4,6$ Hz, 2H), 8,84 (dd, $J = 1,9, 4,6$ Hz, 2H), 13,60 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.

[Ejemplo de Referencia 79]**N-[5-(2-Clorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 79)**

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,48 (s, 9H), 6,48 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,20-7,42 (m, 6H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,87 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 405, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 407.

[Ejemplo de Referencia 80]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-clorofenil cetona (Compuesto 80)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,42 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,26-7,47 (m, 5H), 8,19 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 305, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 307.

[Ejemplo de Referencia 81]15 **N-[5-(2-Clorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 81)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,58 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 3,2, 6,5, 7,8$ Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,65 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,00 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 8,83 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 13,69 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 410, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 412.

[Ejemplo de Referencia 82]20 **N-[5-(3-Clorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 82)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,53 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 8,03 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 8,84 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 13,63 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 410, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 412.

[Ejemplo de Referencia 83]25 **N-[5-(4-Clorobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 83)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,54 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 8,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 13,63 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{C}^{35}\text{CIM}-\text{H}]^-$ 408, $[\text{C}^{37}\text{CIM}-\text{H}]^-$ 410.

[Ejemplo de Referencia 84]30 **N-[5-(2-Cianobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 84)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,52 (s, 9H), 6,39 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,19-7,22 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,50-7,65 (m, 3H), 7,67-7,75 (m, 1H), 8,54 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.

[Ejemplo de Referencia 85]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-cianofenil cetona (Compuesto 85)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,38 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,80 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,47-7,52 (m, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,83-7,88 (m, 1H), 8,29 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.

[Ejemplo de Referencia 86]**N-[5-(2-Cianobenzoi)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 86)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,50 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,67-7,73 (m, 3H), 7,95-8,00 (m, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,6, 4,3$ Hz, 2H), 8,84 (dd, $J = 1,6, 4,3$ Hz, 2H), 13,70 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[Ejemplo de Referencia 87]**N-[5-(3-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 87)**

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,54 (s, 9H), 6,40 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,75 (ddd, $J = 1,3, 1,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,94 (ddd, $J = 1,3, 1,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H), 8,51 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.

[Ejemplo de Referencia 88]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-cianofenil cetona (Compuesto 88)**

10 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 6,41 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,79 (ddd, $J = 1,3, 1,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 1,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 1,3, 1,3, 7,8$ Hz, 1H), 8,17 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.

[Ejemplo de Referencia 89]**N-[5-(3-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 89)**

15 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 6,51 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,96-8,08 (m, 5H), 8,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 13,66 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[Ejemplo de Referencia 90]**N-[5-(4-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 90)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,39 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,9, 8,6$ Hz, 2H), 7,79 (dd, $J = 1,9, 8,6$ Hz, 2H), 8,79 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 396.

[Ejemplo de Referencia 91]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-cianofenil cetona (Compuesto 91)**

20 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 6,41 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 0,5, 3,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 0,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 2H), 7,78 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 2H), 8,18 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.

[Ejemplo de Referencia 92]**N-[5-(4-Cianobenzoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 92)**

25 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 6,52 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 2H), 7,91 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 2H), 8,03 (dd, $J = 1,9, 4,6$ Hz, 2H), 8,84 (dd, $J = 1,9, 4,6$ Hz, 2H), 13,67 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[Ejemplo de Referencia 93]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 93)**

30 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,46 (s, 9H), 6,53 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,70-8,71 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 94]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-piridil cetona (Compuesto 94)**

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,03 (s a, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,51 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,86-7,89 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,60-8,61 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 95]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 95)**

40 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,09-8,11 (m, 2H), 8,71-8,74 (m, 1H), 8,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 13,5 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. p.f.: 218-227 °C.

[Ejemplo de Referencia 96]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-acetamida (Compuesto 96)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,20 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,2, 11,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 11,3, 11,5 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 9,72 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 314. p.f.: 216-217 °C.

[Ejemplo de Referencia 97]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-butanamida (Compuesto 97)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,68-1,84 (m, 2H), 2,37 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,60 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 342. p.f.: 148-149 °C.

[Ejemplo de Referencia 98]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,2-dimetilpropanamida (Compuesto 98)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,36 (s, 9H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 7,6, 8,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,10 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 356. p.f.: 186-187 °C.

[Ejemplo de Referencia 99]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 99)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,82-0,92 (m, 2H), 1,12-1,21 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,7 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 10,91 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 340. p.f.: 191-192 °C.

[Ejemplo de Referencia 100]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metilciclopropanocarboxamida (Compuesto 100)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 0,77-0,84 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,64-8,69 (m, 1H), 12,14 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 354. p.f.: 195-196 °C.

[Ejemplo de Referencia 101]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclobutanocarboxamida (Compuesto 101)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,77-2,38 (m, 6H), 3,33-3,48 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,68 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 12,56 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 354.

p.f.: 165-170 °C.

[Ejemplo de Referencia 102]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetrahidropiran-4-carboxamida (Compuesto 102)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,62-1,98 (m, 4H), 2,44-2,64 (m, 1H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,95-4,07 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,6, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 1,6, 3,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 9,67 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 384. p.f.: 234-235 °C.

[Ejemplo de Referencia 103]**1-(terc-Butoxicarbonil)-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-il-carbonil)tiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 103)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,30-1,59 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,81-1,93 (m, 2H), 2,67-2,89 (m, 3H), 3,92-4,11 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 12,76 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 104]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidin-4-carboxamida (Compuesto 104)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,74-1,92 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,79-3,02 (m, 3H), 3,29-3,40 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 105]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 105)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,57-1,75 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,94-2,07 (m, 2H), 2,38-2,68 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 4,6, 4,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,03-8,09 (m, 2H), 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 12,67 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474. p.f.: 208-209 °C.

[Ejemplo de Referencia 106]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-carboxamida (Compuesto 106)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,61-1,79 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,41-2,63 (m, 1H), 2,79-2,88 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 3,9, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 12,71 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474. p.f.: 240-241 °C.

[Ejemplo de Referencia 107]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-benzamida (Compuesto 107)**

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,58 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48-7,59 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,87-8,00 (m, 4H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,79 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376. p.f.: 165-171 °C.

[Ejemplo de Referencia 108]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Compuesto 108)**

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 4,13 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 6,8, 7,8 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 1,4, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (ddd, J = 1,9, 6,8, 7,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 0,8, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 1,9, 7,8 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 11,44 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. p.f.: 205-208 °C.

[Ejemplo de Referencia 109]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Compuesto 109)**

30 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,88 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 1,4, 2,4, 5,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,6, 5,6 Hz, 1H), 7,46-7,57 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,87-7,95 (m, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,85 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. p.f.: 165-166 °C.

[Ejemplo de Referencia 110]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metoxibenzamida (Compuesto 110)**

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,90 (s, 3H), 6,57 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,86-7,97 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,21 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 9,75 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. p.f.: 187-188 °C.

[Ejemplo de Referencia 111]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida (Compuesto 111)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,06-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 13,04 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436. p.f.: 169-170 °C.

[Ejemplo de Referencia 112]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4,5-trimetoxibenzamida (Compuesto 112)**

45 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,77 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58

(s, 2H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,16 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 466. p.f.: 172-180 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 113]

3-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 113)

- 5 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 8,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,22 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,78 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. p.f.: 234-237 °C.

[Ejemplo de Referencia 114]

- 10 **4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 114)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 7,6, 8,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 10,50 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. p.f.: 232-235 °C.

[Ejemplo de Referencia 115]

- 15 **3-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 115)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,70 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,3, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,78 (m, 3H), 8,03-8,13 (m, 2H), 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 8,68-8,74 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 13,43 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 418. p.f.: 168-169 °C.

[Ejemplo de Referencia 116]

- 20 **4-Acetil-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 116)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,66 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,69-8,75 (m, 1H), 13,40 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 418. p.f.: 204-206 °C.

[Ejemplo de Referencia 117]

- 25 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-metilendioxi-benzamida (Compuesto 117)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,17 (s, 2H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 1,9, 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 12,99 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 420. p.f.: 235-236 °C.

[Ejemplo de Referencia 118]

- 30 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-6-carboxamida (Compuesto 118)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 4,28-4,38 (m, 4H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H), 13,00 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 434. p.f.: 189-191 °C.

[Ejemplo de Referencia 119]

- 35 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-2-carboxamida (Compuesto 119)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 4,44 (dd, J = 3,0, 12,2 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 3,8, 12,2 Hz, 1H), 5,24 (dd, J = 3,0, 3,8 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,84-6,95 (m, 3H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H), 13,10 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 434. p.f.: 103-104 °C.

- 40 **[Ejemplo de Referencia 120]**

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 120)

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,43 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. p.f.: 187-188 °C.

45

[Ejemplo de Referencia 121]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxibenciloxi)piridin-4-carboxamida (Compuesto 121)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,78 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,42 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,21 (dd, $J = 1,0, 1,6$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,6, 5,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,36 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 1,2, 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 1,8, 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 8,04 (s a, 1H), 8,19 (ddd, $J = 1,0, 1,2, 7,9$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 1,0, 5,4$ Hz, 1H), 8,77 (ddd, $J = 1,0, 1,8, 4,8$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 122]**2-Cloro-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 122)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,6, 5,4$ Hz, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,68 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 13,57 (s a, 1H). APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 411, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 413. p.f.: 219-225 °C.

[Ejemplo de Referencia 123]**3-Cloro-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 123)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,64 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,06-8,17 (m, 2H), 8,72 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,72-8,76 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 13,57 (s a, 1H). APCIMS m/z : [$^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 411, [$^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 413. p.f.: 206-207 °C.

[Ejemplo de Referencia 124]**2,6-Dicloro-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 124)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,19 (s, 2H), 8,69-8,75 (m, 1H), 13,59 (s a, 1H). APCIMS m/z : [$^{35}\text{Cl}^{35}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 445, [$^{35}\text{Cl}^{37}\text{ClM}+\text{H}$] $^+$ 447. p.f.: 254-258 °C.

[Ejemplo de Referencia 125]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamino]piridin-4-carboxamida (Compuesto 125)**

25 ^1H RMN (CDCl $_3$, δ ppm): 3,17 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,61 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,82 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,50 (ddd, $J = 1,6, 4,9, 7,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 1,6, 7,3, 7,8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,75 (dd, $J = 1,6, 4,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : [M+H] $^+$ 464. p.f.: 114-117 °C.

[Ejemplo de Referencia 126]**30 *N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-piperidinopiridin-4-carboxamida (Compuesto 126)**

^1H RMN (CDCl $_3$, δ ppm): 1,50-1,82 (m, 6H), 3,53-3,80 (m, 4H), 6,55 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,50 (ddd, $J = 1,4, 4,9, 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 1,9, 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 0,5, 3,8$ Hz, 1H), 8,21 (ddd, $J = 0,8, 1,4, 7,8$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,75 (ddd, $J = 0,8, 1,9, 4,9$ Hz, 1H), 9,97 (s a, 1H). APCIMS m/z : [M+H] $^+$ 460. p.f.: 136-141 °C.

35 [Ejemplo de Referencia 127]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinopiridin-4-carboxamida (Compuesto 127)**

40 ^1H RMN (CDCl $_3$, δ ppm): 3,59-3,67 (m, 4H), 3,79-3,87 (m, 4H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 4,9, 7,6$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,92 (ddd, $J = 1,9, 7,6, 7,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 8,76 (dd, $J = 1,9, 4,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : [M+H] $^+$ 462. p.f.: 216-217 °C

[Ejemplo de Referencia 128]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 128)**

45 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 5,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,50 (ddd, $J = 1,4, 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 8,71-8,75 (m, 1H), 8,83 (dd, $J = 1,4, 5,1$ Hz, 1H), 9,28 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 13,43 (s a, 1H). APCIMS m/z : [M+H] $^+$ 377.

[Ejemplo de Referencia 129]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-3-carboxamida (Compuesto 129)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,63 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 4,9, 7,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,71 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,05 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,71-8,75 (m, 1H), 12,67 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. p.f.: 186-187 °C.

[Ejemplo de Referencia 130]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-5-carboxamida (Compuesto 130)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,58 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,38 (dd, J = 2,4, 7,8 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 9,17 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,31 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. p.f.: 210-215 °C.

[Ejemplo de Referencia 131]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpiridin-3-carboxamida (Compuesto 131)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,33 (dd, J = 1,4, 1,9 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,70-8,73 (m, 1H), 9,08 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,35 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. p.f.: 245-248 °C.

[Ejemplo de Referencia 132]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,6-dimetoxipiridin-3-carboxamida (Compuesto 132)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,97 (s, 3H), 4,09 (s, 3H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,12 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,69-8,73 (m, 1H), 11,97 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 437. p.f.: 201-202 °C.

[Ejemplo de Referencia 133]**2-Cloro-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 133)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,52 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,70-8,74 (m, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,47 (s a, 1H). p.f.: 136-138 °C.

[Ejemplo de Referencia 134]**5-Bromo-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 134)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,9, 3,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,8, 3,8 Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,06-8,15 (m, 2H), 8,71-8,77 (m, 1H), 8,75 (dd, J = 1,9, 2,2 Hz, 1H), 8,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,22 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,46 (s a, 1H). APCIMS m/z: [⁷⁹BrM+H]⁺ 455, [⁸¹BrM+H]⁺ 457. p.f.: 259-262 °C.

[Ejemplo de Referencia 135]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridazin-4-carboxamida (Compuesto 135)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,66 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,16 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 2,4, 5,4 Hz, 1H), 8,71-8,77 (m, 1H), 9,56 (dd, J = 1,1, 5,4 Hz, 1H), 9,78 (dd, J = 1,1, 2,4 Hz, 1H), 13,73 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 378. p.f.: 270-274 °C.

[Ejemplo de Referencia 136]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpirimidin-5-carboxamida (Compuesto 136)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,73 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,32 (s, 2H), 13,51 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 392. p.f.: 255-265 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 137]**2-Ciclopropil-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirimidin-5-carboxamida (Compuesto 137)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,09-1,24 (m, 4H), 2,27-2,39 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 8,70-8,75 (m, 1H), 9,26 (s, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 418. p.f.: 150-154 °C.

[Ejemplo de Referencia 138]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 138)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,65 (s, 3H), 6,63 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 12,94 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 392. p.f.: 208-209 °C.

[Ejemplo de Referencia 139]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 139)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,64 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 6,8$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,04-8,15 (m, 2H), 8,68-8,77 (m, 1H), 13,27 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393. p.f.: 170-180 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 140]**1-Bencil-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 140)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,12 (s, 2H), 6,64 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 1,6, 7,3$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,28-7,41 (m, 5H), 7,45 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,35 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483. p.f.: 269-270 °C.

[Ejemplo de Referencia 141]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxamida (Compuesto 141)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,54 (s, 3H), 6,64 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 2,2, 7,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,73 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 8,04-8,14 (m, 2H), 8,70-8,74 (m, 1H), 13,36 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407. p.f.: 280-285 °C.

[Ejemplo de Referencia 142]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 142)**

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 1,4, 4,9, 7,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 1,9, 7,6, 8,1$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H), 8,19 (ddd, $J = 0,8, 1,4, 8,1$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 0,8, 1,9, 4,9$ Hz, 1H), 10,11 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. p.f.: 184-185 °C.

[Ejemplo de Referencia 143]**5-Bromo-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 143)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,63 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,03-8,13 (m, 2H), 8,67-8,72 (m, 1H), 13,23 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446. p.f.: 211-212 °C.

[Ejemplo de Referencia 144]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-nitrofuran-2-carboxamida (Compuesto 144)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,65 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 0,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,73 (dd, $J = 0,5, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 13,72 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411. p.f.: 278-283 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 145]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metilfuran-2-carboxamida (Compuesto 145)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,40 (s, 3H), 6,62 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,87 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. p.f.: 174-176 °C.

[Ejemplo de Referencia 146]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 146)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,67 (ddd, J = 2,3, 4,6, 4,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,9, 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,69 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 13,00 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 366. p.f.: 187-189 °C.

[Ejemplo de Referencia 147]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilfuran-3-carboxamida (Compuesto 147)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,63 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H), 7,64-7,75 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 1,0, 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,74 (m, 1H), 12,74 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 380. p.f.: 183-186 °C.

[Ejemplo de Referencia 148]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,5-dimetilfuran-3-carboxamida (Compuesto 148)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,27 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,69-8,73 (m, 1H), 12,65 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 394. p.f.: 195-198 °C.

[Ejemplo de Referencia 149]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-tiofen-2-carboxamida (Compuesto 149)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 4,1, 5,1 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,1, 4,9, 7,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 1,1, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,1, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,6 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 1,1, 7,6 Hz, 1H), 8,75 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,9 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 382. p.f.: 197-199 °C.

[Ejemplo de Referencia 150]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]isoxazol-5-carboxamida (Compuesto 150)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 2,4, 4,9, 6,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,72 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 367. p.f.: 223-230 °C.

[Ejemplo de Referencia 151]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilisoxazol-3-carboxamida (Compuesto 151)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,63 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 8,68-8,74 (m, 1H), 13,47 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 381. p.f.: 209-213 °C.

[Ejemplo de Referencia 152]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,2,3-benzotiadiazol-5-carboxamida (Compuesto 152)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,47 (dd, J = 1,6, 8,6 Hz, 1H), 8,60 (dd, J = 0,8, 8,6 Hz, 1H), 8,72-8,77 (m, 1H), 9,56 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,58 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 434. p.f.: 213-218 °C.

[Ejemplo de Referencia 153]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metil-1H-benzotriazol-6-carboxamida (Compuesto 153)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 4,37 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,74 (m, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07-8,13 (m, 2H), 8,29 (dd, J = 1,4, 8,6 Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 8,97 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 13,38 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 431. p.f.: 230-231 °C.

[Ejemplo de Referencia 154]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-hidroxietil)-1-benzofuran-5-carboxamida (Compuesto 154)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 4,89 (dc, J = 5,3, 6,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,72 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6

Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,11 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 13,19 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 460. p.f.: 246-249 °C.

[Ejemplo de Referencia 155]

5 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-benzofuran-5-carboxamida (Compuesto 155)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55 (s, 6H), 5,52 (s a, 1H), 6,64 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,04-8,12 (m, 2H), 8,09 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,69-8,74 (m, 1H), 13,19 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 474. p.f.: 230-231 °C.

[Ejemplo de Referencia 156]

10 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-furo[2,3-b]piridin-5-carboxamida (Compuesto 156)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,14 (m, 2H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70-8,76 (m, 1H), 8,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 9,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 417. p.f.: 234-235 °C.

[Ejemplo de Referencia 157]

15 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de metilo (Compuesto 157)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,85 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,82-7,93 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,98 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 330.

[Ejemplo de Referencia 158]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de etilo (Compuesto 158)

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,30 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 4,28 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 0,8, 4,6, 7,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,8, 0,8, 7,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J = 0,8, 1,9, 4,6 Hz, 1H), 9,24 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 344. p.f.: 158-159 °C.

[Ejemplo de Referencia 159]

25 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de ciclobutilo (Compuesto 159)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,54-1,90 (m, 2H), 2,04-2,22 (m, 2H), 2,32-2,46 (m, 2H), 5,01-5,15 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,0, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,6, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 0,9, 1,0, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,9, 1,6, 4,8 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 370. p.f.: 152-153 °C.

30 **[Ejemplo de Referencia 160]**

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de ciclopentilo (Compuesto 160)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,55-2,01 (m, 8H), 5,25-5,35 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,49 (ddd, J = 1,2, 4,6, 7,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H), 7,90 (ddd, J = 1,7, 7,4, 7,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 8,19 (ddd, J = 1,0, 1,2, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 1,0, 1,7, 4,6 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 384. p.f.: 162-163 °C.

35 **[Ejemplo de Referencia 161]**

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 4-tetrahidropirano (Compuesto 161)

40 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,71-1,86 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 3,51-3,62 (m, 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 5,01-5,12 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,3, 4,8, 7,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (ddd, J = 1,7, 7,6, 7,9 Hz, 1H), 8,21 (ddd, J = 0,8, 1,3, 7,9 Hz, 1H), 8,72 (ddd, J = 0,8, 1,7, 4,8 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 400. p.f.: 144-145 °C.

[Ejemplo de Referencia 162]

N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 1-metilpiperidin-4-ilo (Compuesto 162)

45 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,59-1,74 (m, 2H), 1,87-1,99 (m, 2H), 2,11-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,59-2,70 (m, 2H), 4,70-4,81 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,64-8,69 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. p.f.: 222-225 °C.

[Ejemplo de Referencia 163]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo (Compuesto 163)**

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 4,56-4,61 (m, 2H), 4,73-4,79 (m, 2H), 5,21-5,43 (m, 1H), 6,58 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,51 (ddd, $J = 1,3, 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,90 (ddd, $J = 1,5, 7,6, 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H), 8,22 (ddd, $J = 0,8, 1,3, 8,1$ Hz, 1H), 8,73 (ddd, $J = 0,8, 1,5, 4,8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394. p.f.: 158-159 °C.

[Ejemplo de Referencia 164]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]morfolin-4-carboxamida (Compuesto 164)**

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,51-3,59 (m, 4H), 3,68-3,75 (m, 4H), 6,58 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,48 (ddd, $J = 1,2, 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 1,7, 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 8,18 (ddd, $J = 0,8, 1,2, 7,9$ Hz, 1H), 8,74 (ddd, $J = 0,8, 1,7, 4,8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385. p.f.: 144-145 °C.

[Ejemplo de Referencia 165]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piperidin-1-carboxamida (Compuesto 165)**

15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,57-1,71 (m, 6H), 3,48-3,56 (m, 4H), 6,57 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 1,0, 4,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,88 (ddd, $J = 1,7, 7,6, 7,9$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 8,17 (ddd, $J = 1,0, 1,1, 7,9$ Hz, 1H), 8,73 (ddd, $J = 1,1, 1,7, 4,6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383. p.f.: 182-185 °C.

[Ejemplo de Referencia 166]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-*N'*-isopropilurea (Compuesto 166)**

20 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,51 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 3,30 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 3,75-3,87 (m, 1H), 6,50 (d a, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H), 8,62-8,66 (m, 1H), 10,90 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357. p.f.: 182-186 °C.

[Ejemplo de Referencia 167]***N*-terc-Butil-*N'*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]urea (Compuesto 167)**

25 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,33 (s, 9H), 6,49 (s a, 1H), 6,59 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,65 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,65-8,69 (m, 1H), 10,71 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371. p.f.: 123-124 °C.

[Ejemplo de Referencia 168]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-*N'*-(2-metoxietil)urea (Compuesto 168)**

30 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 3,27-3,38 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,42 (t, $J = 4,9$ Hz, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,01-8,07 (m, 1H), 11,09 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373. p.f.: 150-151 °C.

[Ejemplo de Referencia 169]***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-*N'*-(3-metoxipropil)urea (Compuesto 169)**

35 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,65-1,76 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,37 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 0,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,63 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 2H), 8,62-8,66 (m, 1H), 11,18 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387. p.f.: 169-170 °C.

[Ejemplo de Referencia 170]**2-Cloro-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 170)**

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 4,30 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 1,1, 4,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (ddd, $J = 1,9, 7,6, 8,1$ Hz, 1H), 8,19 (ddd, $J = 1,0, 1,1, 8,1$ Hz, 1H), 8,72 (ddd, $J = 1,0, 1,9, 4,6$ Hz, 1H), 10,10 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{C}^{35}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 348, $[\text{C}^{37}\text{CIM}+\text{H}]^+$ 350. p.f.: 184-185 °C.

[Ejemplo de Referencia 171]**2-Bromo-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 171)**

45 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 4,05 (s, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,46 (ddd, $J = 1,4, 4,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J =$

0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (ddd, J = 1,9, 7,6, 7,8 Hz, 1H), 8,17 (ddd, J = 0,8, 1,4, 7,8 Hz, 1H), 8,71 (ddd, J = 0,8, 1,6, 4,6 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 172]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]morfolinoacetamida (Compuesto 172)**

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,48-2,62 (m, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,58-3,64 (m, 4H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 399. p.f.: 170-171 °C.

[Ejemplo de Referencia 173]

2-(*cis*-2,6-Dimetilmorfolino)-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 173)

- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,05 (d, J = 6,3 Hz, 6H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,74-2,82 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,55-3,68 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,71-7,79 (m, 2H), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,64-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 427. p.f.: 188-191 °C.

[Ejemplo de Referencia 174]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperidino)acetamida (Compuesto 174)**

- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 0,90 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,10-1,41 (m, 3H), 1,52-1,63 (m, 2H), 2,13-2,24 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 411. p.f.: 104-106 °C.

[Ejemplo de Referencia 175]

Hidrocloruro de *N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxipiperidino)acetamida (Compuesto 175)

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,62-2,24 (m, 4H), 3,13-3,68 (m, 8H), 4,33 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,74 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 427. p.f.: 220-232 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 176]

- 25 **Hidrocloruro de 2-[3-(*N,N*-dietilcarbamoil)piperidino]-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 176)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43-2,15 (m, 4H), 3,08-3,83 (m, 9H), 4,36 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66-7,77 (m, 2H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,70-8,76 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 496. p.f.: 180-185 °C.

- 30 **[Ejemplo de Referencia 177]**

2-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-*N*-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 177)

- 35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,62-1,70 (m, 4H), 2,58-2,66 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 8,03-8,10 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 455. p.f.: 188-204 °C.

[Ejemplo de Referencia 178]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-piperidinopiperidino)acetamida (Compuesto 178)**

- 40 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,22-2,01 (m, 14H), 2,16-2,42 (m, 2H), 2,91-3,12 (m, 3H), 3,39 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H), 8,65-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 480. p.f.: 214-220 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 179]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidino)acetamida (Compuesto 179)**

- 45 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,35-1,63 (m, 2H), 1,63-1,90 (m, 2H), 2,06-2,35 (m, 3H), 2,35-2,67 (m, 1H), 2,79-3,02 (m, 2H), 3,22-3,49 (m, 5H), 3,49-3,73 (m, 4H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 2H), 8,03-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 482. p.f.: 149-150 °C.

[Ejemplo de Referencia 180]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 180)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,68 (s, 3H), 2,61-3,24 (m, 8H), 3,49 (s, 2H), 6,60-6,64 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,03-8,12 (m, 2H), 8,65-8,71 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 412. p.f.: 136-145 °C.

5 **[Ejemplo de Referencia 181]****2-(4-Etilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 181)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,32 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,49-2,60 (m, 4H), 3,21-3,44 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 4,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,04-8,10 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426. p.f.: 142-144 °C.

10 **[Ejemplo de Referencia 182]****N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-isopropilpiperazina-1-il)acetamida (Compuesto 182)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 0,97 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 2,43-2,68 (m, 5H), 3,25-3,36 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,04-8,09 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 440. p.f.: 154-155 °C.

15 **[Ejemplo de Referencia 183]****2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 183)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,99 (s, 3H), 2,53-2,61 (m, 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,11 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 440. p.f.: 170-171 °C.

20 **[Ejemplo de Referencia 184]****N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-fenilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 184)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,66-2,74 (m, 4H), 3,13-3,21 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,6, 8,9 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,05-8,09 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 474. p.f.: 203-204 °C.

25 **[Ejemplo de Referencia 185]****N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 185)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,61-2,69 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,49-3,57 (m, 4H), 6,60-6,70 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,05-8,13 (m, 3H), 8,67-8,72 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 475. p.f.: 215-218 °C.

30 **[Ejemplo de Referencia 186]****N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-pirimidinil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 186)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,55-2,65 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,73-3,82 (m, 4H), 6,62 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,36 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H), 12,60 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 476. p.f.: 199-200 °C.

35 **[Ejemplo de Referencia 187]****N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 187)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,28-1,47 (m, 2H), 1,64-1,76 (m, 2H), 2,22-2,66 (m, 7H), 3,14-3,42 (m, 6H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 2H), 8,02-8,11 (m, 2H), 8,66-8,70 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 482. p.f.: 172-188 °C.

[Ejemplo de Referencia 188]**Hidrocloruro de N-[4-(2-furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-metil-2-oxopiperazin-4-il)acetamida (Compuesto 188)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,89 (s, 3H), 3,38-3,69 (m, 4H), 3,84-3,90 (m, 2H), 4,22-4,32 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 8,05-8,15 (m, 2H), 8,68-8,73 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺

426. p.f.: 170-188 °C.

[Ejemplo de Referencia 189]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,3-tiazolidin-3-il)acetamida (Compuesto 189)**

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,82-2,90 (m, 2H), 3,07-3,15 (m, 2H), 3,36-3,48 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,05-8,12 (m, 2H), 8,67-8,71 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. p.f.: 153-155 °C.

[Ejemplo de Referencia 190]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-tiomorfolinoacetamida (Compuesto 190)**

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,60-2,69 (m, 4H), 2,78-2,86 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 2H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,66-8,71 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 415. p.f.: 148-149 °C.

[Ejemplo de Referencia 191]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(6-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 191)**

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 4,02 (s, 3H), 6,66 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,3, 8,3 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,49 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407. p.f.: 247-250 °C.

[Ejemplo de Referencia 192]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 192)**

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,56 (s, 3H), 6,64 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89-7,99 (m, 2H), 8,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,49 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. p.f.: 238-241 °C.

[Ejemplo de Referencia 193]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 193)**

25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 2,68 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 9,33 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 194]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 6-metilpiridin-2-il cetona (Compuesto 194)

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,45 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73-7,89 (m, 2H), 8,00 (s a, 2H).

[Ejemplo de Referencia 195]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 195)**

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,51 (s, 3H), 2,54 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,62 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,61 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,85-7,97 (m, 2H), 12,5 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413.

[Ejemplo de Referencia 196]

***N*-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidino)acetamida (Compuesto 196)**

40 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,65-1,78 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,80-2,88 (m, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,79-3,85 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 7,9 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 427.

[Ejemplo de Referencia 197]

Dihidrocloreto de *N*-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 197)

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,52 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,93-3,89 (m, 8H), 6,62 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426.

[Ejemplo de Referencia 198]

Dihidrocloruro de 2-(4-etilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 198)

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,23-1,28 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,05-3,81 (m, 12H), 6,63 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,52-7,54 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,87-7,98 (m, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

[Ejemplo de Referencia 199]

2-(4-Acetilpiperazin-1-il)-N-[4-(2-furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 199)

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2,12 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,59-2,64 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,56-3,74 (m, 4H), 6,58 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 10,39 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454.

[Ejemplo de Referencia 200]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 200)

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,70 (s, 3H), 2,74 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 3,66 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 6,57 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 6,65-6,68 (m, 2H), 7,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 10,45 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

[Ejemplo de Referencia 201]

N-[4-(2-Furil)-5-(6-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidino)acetamida (Compuesto 201)

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,58-1,87 (m, 5H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,57 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,94-2,98 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,74 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 6,57 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.

[Ejemplo de Referencia 202]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 202)

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,43 (s, 3H), 6,66 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 3H), 8,59-8,60 (m, 1H), 8,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. p.f.: 255-257 °C.

[Ejemplo de Referencia 203]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-metilpiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 203)

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,46 (s, 3H), 6,65 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,59 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 13,49 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. p.f.: 240-245 °C.

[Ejemplo de Referencia 204]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 204)

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,57 (s, 9H), 3,95 (s, 3H), 6,54 (dd, $J = 1,6, 3,4$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 3,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 0,8, 3,4$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 0,7, 8,8$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 0,7, 3,0$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 205]

2-amino-4-(2-Furil)tiazol-5-il 5-metoxipiridin-2-il cetona (Compuesto 205)

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,91 (s, 3H), 6,56 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 3,0, 8,7$ Hz, 1H), 7,63 (dd, $J = 0,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,92 (s a, 2H), 8,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 206]

N-[4-(2-Furil)-5-(5-metoxipiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 206)

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,97 (s, 3H), 6,64 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 3,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,05 (dd, $J = 1,7, 4,5$ Hz, 2H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 8,84 (dd, $J = 1,7, 4,5$ Hz, 2H), 13,46 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 207]**N-[5-(6-Bromopiridin-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 207)****[Ejemplo de Referencia 208]****N-[4-(2-Furil)-5-(6-morfolinopiridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 208)**

- 5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,60-3,64 (m, 4H), 3,75-3,79 (m, 4H), 6,66 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 7,3, 8,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 0,8, 5,4 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 0,8, 5,4 Hz, 2H), 13,47 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 450. p.f.: 258-262 °C.

[Ejemplo de Referencia 209]**N-[4-(2-furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 209)**

- 10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,25 (dd, J = 1,9, 3,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 4,9, 7,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 1,9, 4,9 Hz, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,32 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 210]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-piridil cetona (Compuesto 210)**

- 15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,32 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,62-8,64 (m, 1H), 8,83-8,84 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 211]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 211)**

- 20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 8,02 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,04-8,07 (m, 1H), 8,70-8,72 (m, 1H), 8,80-8,81 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,2 Hz, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. p.f.: 245-248 °C.

[Ejemplo de Referencia 212]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 212)**

- 25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,92-0,98 (m, 2H), 1,15-1,19 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 1H), 6,30-6,31 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,41 (dd, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 8,70 (dd, J = 1,5, 4,8 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340. p.f.: 231-233 °C.

[Ejemplo de Referencia 213]**4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 213)**

- 30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,51 (dd, J = 1,7, 3,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H), 8,04-8,05 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 8,71 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,80-8,81 (m, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401. p.f.: 288-290 °C.

[Ejemplo de Referencia 214]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 214)**

- 35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,50 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,70 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,34 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. p.f.: 234-236 °C.

[Ejemplo de Referencia 215]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 215)**

- 40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,43 (s, 9H), 2,61 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,52-8,54 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 216]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metilpiridin-3-il cetona (Compuesto 216)**

- ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,12-6,14 (m, 1H), 6,93-7,05 (m, 2H), 7,44-7,47 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H),

8,51-8,54 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 217]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 217)

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,53 (s, 3H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 4,8, 7,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,53 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,7 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. p.f.: 230-234 °C.

[Ejemplo de Referencia 218]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 218)

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,49 (s, 9H), 3,31 (s, 3H), 6,48 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 12,2 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 219]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metilpiridin-5-il cetona (Compuesto 219)

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,45 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,3, 7,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 220]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 220)

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 13,6 (s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391. p.f.: 230-232 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 221]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil) tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 221)

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,52 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415. p.f.: 261-265 °C.

[Ejemplo de Referencia 222]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 222)

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,51 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,1, 8,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 13,3 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. p.f.: 197-209 °C.

[Ejemplo de Referencia 223]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 223)

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,47 (s, 3H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,86 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. p.f.: 229-231 °C.

[Ejemplo de Referencia 224]

N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 224)

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,99 (s, 3H), 6,39 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,9, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 0,6, 3,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 0,9, 2,4 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 8,66 (dd, J = 0,6, 1,8 Hz, 1H), 9,48 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.

[Ejemplo de Referencia 225]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxipiridin-5-il cetona (Compuesto 225)

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,85 (s, 3H), 6,43 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 8,03 (s a, 2H), 8,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[Ejemplo de Referencia 226]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 226)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,91 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 2H), 8,52 (dd, J = 0,8, 2,7 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,3, 5,4 Hz, 2H), 13,60 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407. p.f.: 246-257 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 227]**N-[5-(2-Cloropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 227)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,41 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, 0,5, 8,1 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 8,59 (s a, 1H), 8,71 (dd, J = 0,5, 2,4 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 228]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-cloropiridin-5-il cetona (Compuesto 228)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,6, Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 2,2, 8,1 Hz, 1H), 8,22 (s a, 2H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 306.

[Ejemplo de Referencia 229]**N-[5-(2-Cloropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 229)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,54 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50-7,56 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,33-8,35 (m, 1H), 8,83 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 13,65 (s a, 1H). APCIMS m/z: [³⁵CIM-H]⁻ 409, [³⁷CIM-H]⁻ 411.

[Ejemplo de Referencia 230]**N-{5-[2-(Dimetilamino)piridin-5-ilcarbonil]-4-(2-furil)tiazol-2-il}piridin-4-carboxamida (Compuesto 230)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,12 (s, 6H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 8,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,51 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 420. p.f.: 260-265 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 231]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 231)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,25-3,35 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 4H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 8,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 13,52 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 462. p.f.: 195-205 °C.

[Ejemplo de Referencia 232]**N-[4-(2-Furil)-5-[2-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-5-ilcarbonil]tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 232)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,28 (s, 3H), 2,47-2,50 (m, 4H), 3,65-3,75 (m, 4H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,4, 4,5 Hz, 2H), 8,47 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,81 (dd, J = 1,4, 4,5 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 475. p.f.: 195-205 °C.

[Ejemplo de Referencia 233]**N-[4-(2-Furil)-5-[2-(4-hidroxipiperidino)piridin-5-ilcarbonil]tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 233)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,28-1,41 (m, 2H), 1,75-1,80 (m, 2H), 3,16-3,17 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 2H), 4,76 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,51 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 476. p.f.: 264-268 °C.

[Ejemplo de Referencia 234]**N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 234)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,40 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,67 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 235]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-piridil cetona (Compuesto 235)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 5,68 (s a, 2H), 6,35 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H).

5 **[Ejemplo de Referencia 236]****N-[4-(2-Furil)-5-(piridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 236)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,65 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 377. p.f.: 276-285 °C.

10 **[Ejemplo de Referencia 237]****N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 237)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 6,42 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 238]15 **2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metilpiridin-4-il cetona (Compuesto 238)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,53 (s, 3H), 5,67 (s a, 2H), 6,36 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 239]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 239)**

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,38 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,76 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,59 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 391. p.f.: 223-225 °C.

[Ejemplo de Referencia 240]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metilpiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 240)**

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,47 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 405. p.f.: 205-229 °C.

[Ejemplo de Referencia 241]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 241)**

30 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,94 (s, 3H), 6,44 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 2H), 8,21 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 9,26 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 402.

[Ejemplo de Referencia 242]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxipiridin-4-il cetona (Compuesto 242)**

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,82 (s, 3H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 0,8, 1,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 1,4, 5,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 0,8, 5,1 Hz, 1H), 8,22 (s a, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 302.

[Ejemplo de Referencia 243]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxipiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 243)**

40 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,87 (s, 3H), 6,54-6,58 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 8,03 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 13,69 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407. p.f.: 237-239 °C.

[Ejemplo de Referencia 244]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 244)**

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,49 (s, 9H), 3,49 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 6,44 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 8,23 (dd, $J = 0,6, 4,8$ Hz, 1H), 9,11 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 457.

[Ejemplo de Referencia 245]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-morfolinopiridin-4-il cetona (Compuesto 245)**

10 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 3,33 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,64 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 6,46 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,16 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.

[Ejemplo de Referencia 246]**N-[4-(2-Furil)-5-(2-morfolinopiridin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 246)**

15 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 3,40 (dd, $J = 4,1, 5,1$ Hz, 4H), 3,66 (dd, $J = 4,1, 5,1$ Hz, 4H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 2H), 8,22 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,84 (dd, $J = 1,6, 4,4$ Hz, 2H), 13,67 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462. p.f.: 270-273 °C.

[Ejemplo de Referencia 247]**N-[4-(Furan-2-il)-5-(furan-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 247)**

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,51 (s, 9H), 6,47 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,45-7,46 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 248]**2-Amino-4-(furan-2-il)tiazol-5-il furan-2-il cetona (Compuesto 248)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,45-6,46 (m, 1H), 6,49-6,51 (m, 1H), 7,17-7,18 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,51-7,52 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 249]**N-[4-(Furan-2-il)-5-(furan-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 249)**

30 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 6,60 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 1,5, 3,7$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 8,82 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. p.f.: 245-248 °C.

[Ejemplo de Referencia 250]**N-[4-(2-Furil)-5-(5-metilfuran-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 250)**

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 2,41 (s, 3H), 6,21 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,44 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,85 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380. p.f.: 185-189 °C.

[Ejemplo de Referencia 251]**N-[4-(Furan-2-il)-5-(furan-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 251)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,44-6,48 (m, 1H), 6,82-6,83 (m, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,94-7,96 (m, 1H), 8,67 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 252]**40 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il furan-3-il cetona (Compuesto 252)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,39 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 0,7, 3,7$ Hz, 1H), 7,32-7,33 (m, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 253]**N-[4-(Furan-2-il)-5-(furan-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 253)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,61 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,83-6,84 (m, 1H), 7,09 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 0,8, 1,8$ Hz, 1H), 7,83-7,84 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,31-8,32 (m, 1H), 8,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366. p.f.: 217-231 °C.

[Ejemplo de Referencia 254]**N-[4-(2-Furil)-5-(tiofen-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]-piridin-4-carboxamida (Compuesto 254)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,59 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 3,9, 5,2$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 1,1, 3,9$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,09 (dd, $J = 1,1, 5,2$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382. p.f.: 208-210 °C.

[Ejemplo de Referencia 255]**N-[4-(2-Furil)-5-(tiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 255)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,72 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,26 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 13,7 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383. p.f.: 228-240 °C.

[Ejemplo de Referencia 256]**N-[4-(2-Furil)-5-(5-metiltiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 256)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,59 (s, 3H), 6,71 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,85 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397. p.f.: 275-277 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 257]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-metiltiazol-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 257)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,50 (s, 3H), 6,69 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,83-7,85 (m, 2H), 8,04 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,83 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397. p.f.: 250-255 °C.

[Ejemplo de Referencia 258]**N-[5-(4,5-Dimetiltiazol-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 258)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,41 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 6,69 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,86 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,84 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411. p.f.: 270-272 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 259]**N-[4-(2-Furil)-5-[1-(trioisopropilsilil)pirrol-3-ilcarbonil]tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 259)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,96-1,03 (m, 18H), 1,41-1,49 (m, 3H), 6,52 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,64-6,65 (m, 1H), 6,91-6,92 (m, 2H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,80 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,80 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 260]**N-[4-(2-Furil)-5-(pirrol-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 260)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,51-6,54 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 6,89-6,90 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,41-7,42 (m, 1H), 7,68 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,83 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 11,6 (s a, 1H), 13,5 (s a, 1H). p.f.: 259-260 °C.

[Ejemplo de Referencia 261]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-metilpirrol-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 261)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,69 (s, 3H), 6,36 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,61-6,62 (m, 1H), 6,71-6,72 (m, 1H), 7,16 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 8,82 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 10,7 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379. p.f.: 209-211 °C.

[Ejemplo de Referencia 262]**N-[5-(1-Etilpirrol-3-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 262)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,44 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,94 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 6,34 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,66-6,72 (m, 2H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 1H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,9 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 393. p.f.: 127-134 °C.

[Ejemplo de Referencia 263]**N-[5-(1-Bencilpirrol-3-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 263)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 5,06 (s, 2H), 6,35 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 7,11-7,14 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 5H), 7,73 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 10,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 455. p.f.: 175-178 °C.

[Ejemplo de Referencia 264]**N-[5-(5-terc-Butil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 264)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,40 (s, 9H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 8,85 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 2H), 13,77 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 424. p.f.: 190-255 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 265]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 265)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,18 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,4, 9,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,83 (s a, 2H).

[Ejemplo de Referencia 266]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 266)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,30 (s, 3H), 6,30 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 7,94 (s a, 2H), 8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 302.

[Ejemplo de Referencia 267]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 267)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,33 (s, 3H), 6,41 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 2,2, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 2,4, 9,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,58 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 407. p.f.: 294-295 °C.

[Ejemplo de Referencia 268]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 268)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,01 (t, J = 6,5 Hz, 3H), 3,79 (c, J = 6,5 Hz, 2H), 6,34 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,50 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,4, 9,5 Hz, 1H), 7,93 (s a, 2H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 316.

[Ejemplo de Referencia 269]**N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 269)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,04 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,85 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,59 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 421. p.f.: 295-296 °C.

[Ejemplo de Referencia 270]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-il cetona (Compuesto 270)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 5,02 (s, 2H), 6,36 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,45 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,6, 7,5 Hz, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,43 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 2,7, 9,7 Hz, 1H), 7,90 (s a, 2H), 8,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 378.

[Ejemplo de Referencia 271]**N-[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-5-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 271)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,05 (s, 2H), 6,45 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,57 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483. p.f.: 265-282 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 272]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 272)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 6,15 (dd, J = 1,6, 6,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,65 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.

[Ejemplo de Referencia 273]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 273)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,39 (s, 3H), 6,19 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,20 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.

[Ejemplo de Referencia 274]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il-carbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 274)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 3,44 (s, 3H), 6,38 (dd, J = 1,9, 7,0 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,69 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407. p.f.: 243-255 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 275]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 275)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,86 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 6,20 (dd, J = 1,6, 4,9 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.

[Ejemplo de Referencia 276]**N-[5-(1-Etil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 276)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 3,91 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,38 (dd, J = 1,9, 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,4 Hz, 2H), 13,69 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421. p.f.: 277-281 °C.

[Ejemplo de Referencia 277]**35 2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il cetona (Compuesto 277)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,07 (s, 2H), 6,23 (dd, J = 2,2, 7,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,42 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,29-7,41 (m, 4H), 7,74 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,22 (s a, 2H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378.

[Ejemplo de Referencia 278]**40 N-[5-(1-Bencil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 278)**

45 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 5,11 (s, 2H), 6,41 (dd, J = 1,9, 6,7 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,41 (m, 5H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,83 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 13,68 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 483. p.f.: 288-291 °C.

[Ejemplo de Referencia 279]**N-[4-(2-Furil)-5-(pirazin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 279)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,63-8,64 (m, 1H), 8,72-8,73 (m, 1H), 9,34-9,35 (m, 1H).

5 **[Ejemplo de Referencia 280]****2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il pirazin-2-il cetona (Compuesto 280)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 1,5, 2,5 Hz, 1H), 8,66 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,29 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 281]10 **N-[4-(2-Furil)-5-(pirazin-2-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 281)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,63 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,74 (dd, J = 1,3, 2,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,89 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 378. p.f.: > 300 °C.

[Ejemplo de Referencia 282]15 **N-[4-(2-Furil)-5-(pirimidin-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 282)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02-8,03 (m, 1H), 8,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 9,12-9,14 (m, 1H), 9,33-9,34 (m, 1H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 378. p.f.: > 300 °C.

[Ejemplo de Referencia 283]20 **N-[4-(2-Furil)-5-(piridazin-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 283)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,36 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,38-7,53 (m, 4H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,05 (dd, J = 2,5, 9,6 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 378. p.f.: 280-281 °C.

[Ejemplo de Referencia 284]**N-[5-Acetil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 284)**

25 ¹H RMN (DMSO, δ ppm): 3,33 (s, 3H), 6,71 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 13,55 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 314. p.f.: 252-259 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 285]**N-[4-(2-Furil)-5-(trifluoroacetil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 285)**

30 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 6,61 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,90 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M-H]⁻ 361.

[Ejemplo de Referencia 286]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il trifluorometil cetona (Compuesto 286)**

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,71 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,75 (s a, 2H) APCIMS m/z: [M+H]⁺ 263.

[Ejemplo de Referencia 287]**N-[4-(2-Furil)-5-(trifluoroacetil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 287)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,79 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H), 8,86 (dd, J = 1,6, 4,3 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M-H]⁻ 366. p.f.: 268-270 °C.

40 **[Ejemplo de Referencia 288]****N-[4-(2-Furil)-5-propioniltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 288)**

¹H RMN (DMSO, δ ppm): 1,08 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2,88 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,46 (dd, J

= 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 13,52 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 328. p.f.: 225-240 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 289]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 289)

- 5 ¹H RMN (DMSO, δ ppm): 0,90 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,83 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 13,55 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M-H]⁻ 340. p.f.: 191-194 °C.

[Ejemplo de Referencia 290]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 290)

- 10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-1,60 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,70-2,05 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 1,8 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 8,20 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 337.

[Ejemplo de Referencia 291]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il propil cetona (Compuesto 291)

- 15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,86 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,15-2,05 (m, 4H), 5,46 (s a, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7 Hz, 3,6 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 237.

[Ejemplo de Referencia 292]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 292)

- 20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,92-1,02 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 2H), 2,81 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,95 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 305. p.f.: 170-172 °C.

[Ejemplo de Referencia 293]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 293)

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,00 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,85 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 1,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 0,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 9,80 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 331. p.f.: 172-176 °C.

[Ejemplo de Referencia 294]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(clorometil)-piridin-4-carboxamida (Compuesto 294)

- 30 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,02 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,78-1,84 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,44 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,74 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 295]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-(metoximetil)-piridin-4-carboxamida (Compuesto 295)

- 35 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,01 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,77-1,83 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,43 (d, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,73 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,0 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 386.

[Ejemplo de Referencia 296]

Hidrocloruro de N-[5-butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-[2-(dimetilamino)etoximetil]piridin-4-carboxamida (Compuesto 296)

- 40 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,57-1,63 (m, 2H), 2,64 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,53 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,76 (s, 2H), 6,60 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 0,8, 3,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,05-8,15 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443.

[Ejemplo de Referencia 297]

N-[5-Butiril-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 297)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,987 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,67 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,82 (t, J = 7,4 Hz, 2H),

3,79 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).
APCIMS m/z: [M+H]⁺ 364.

[Ejemplo de Referencia 298]

N-[4-(2-Furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 298)

5 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,54 (s, 9H), 3,16 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 8,52 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 337.

[Ejemplo de Referencia 299]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il isopropil cetona (Compuesto 299)

10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 3,00 (septuplete, J = 6,8 Hz, 2H), 5,46 (s a, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 237. p.f.: 195-199 °C.

[Ejemplo de Referencia 300]

N-[4-(2-Furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 300)

15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (d, J = 6,6 Hz, 6H), 3,26 (septuplete, J = 6,6 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,82 (dd, J = 0,8, 3,7 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 10,17 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 342. p.f.: 179-182 °C.

[Ejemplo de Referencia 301]

N-[4-(2-Furil)-5-isobutiriltiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 301)

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,93-1,03 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,43-1,53 (m, 1H), 3,16 (septuplete, J = 7,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 10,07 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 305. p.f.: 178-182 °C.

[Ejemplo de Referencia 302]

N-[4-(2-Furil)-5-valeriltiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 302)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,31-1,42 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,62-1,77 (m, 2H), 2,82 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 8,62 (s a, 1H).

25 **[Ejemplo de Referencia 303]**

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il butil cetona (Compuesto 303)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 2H), 2,69 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 5,99 (s a, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 1,0, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,0, 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 304]

30 **N-[4-(2-Furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 304)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,33 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 6,47 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,63 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 351.

[Ejemplo de Referencia 305]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il *terc*-butil cetona (Compuesto 305)

35 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,30 (s, 9H), 5,26 (s a, 2H), 6,47 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 251.

[Ejemplo de Referencia 306]

N-[4-(2-Furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 306)

40 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,36 (s, 9H), 6,45 (dd, J = 1,8 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 8,86 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 10,05 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 356. p.f.: 240-245 °C.

[Ejemplo de Referencia 307]***N*-[4-(2-Furil)-5-pivaloiltiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 307)**

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,88-0,98 (m, 2H), 1,13-1,20 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 1,40-1,50 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 0,7, 3,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 10,15 (s a, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 319. p.f.: 133-134 °C.

[Ejemplo de Referencia 308]***N*-[4-(2-Furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 308)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,46 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 4,41 (s, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H).

10 **[Ejemplo de Referencia 309]****2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il metoximetil cetona (Compuesto 309)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,43 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 310]15 **2-Cloro-*N*-[4-(2-furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 310)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,51 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 6,48 (dd, $J = 1,8, 3,7$ Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 2H), 7,77 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,2, 8,4$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 378. p.f.: 174-183 °C.

[Ejemplo de Referencia 311]**4-Fluoro-*N*-[4-(2-furil)-5-(metoxiacetil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 311)**

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,50 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,8, 3,3$ Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,93-7,97 (m, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361. p.f.: 166-167 °C.

[Ejemplo de Referencia 312]***N*-[5-(Etoxiacetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 312)**

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,27 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 3,61 (c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 4,44 (s, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,81 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 313]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il etoximetil cetona (Compuesto 313)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,57 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,31 (s, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H).

30 **[Ejemplo de Referencia 314]*****N*-[5-Acridoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 314)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,45 (s, 9H), 5,76 (dd, $J = 1,7, 10,2$ Hz, 1H), 6,42 (dd, $J = 1,7, 16,8$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 10,2, 16,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 315]35 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(2-metoxietilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 315)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,47 (s, 9H), 3,07 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 6,52 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 316]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxietil cetona (Compuesto 316)**

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 2,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,72 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,61 (s a, 2H), 6,52 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,53-7,54 (m, 2H).

[Ejemplo de Referencia 317]***N*-[5-(2-Etoxiethylcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 317)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,16 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,08 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,49 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

5 **[Ejemplo de Referencia 318]****2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-etoxiethyl cetona (Compuesto 318)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,48 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 5,70 (s a, 2H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 319]10 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxi-prop-1-inilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 319)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,37 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 13,80 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 368. p.f.: 198-200 °C.

[Ejemplo de Referencia 320]15 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxi-prop-1-inilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 320)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,55 (s, 9H), 3,47 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,0 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,2, 1,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,2, 3,0 Hz, 1H), 8,67 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 321]***N*-[4-(2-Furil)-5-(3-metoxi-propilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 321)**

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 1,98-2,03 (m, 2H), 2,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,43 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,0, 3,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,28 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 322]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-metoxi-propil cetona (Compuesto 322)**

25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,76-2,81 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,42 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,00 (s a, 2H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 323]***N*-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 323)**

30 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,03-1,10 (m, 2H), 1,29-1,34 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,7 Hz, 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 0,7 Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 8,85 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 10,34 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 340. p.f.: 225-230 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 324]***N*-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 324)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,90-1,03 (m, 2H), 1,16-1,36 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,78-1,99 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,7 Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 335.

35 **[Ejemplo de Referencia 325]****2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclopropil cetona (Compuesto 325)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,03-1,10 (m, 2H), 1,28-1,35 (m, 2H), 2,35-2,45 (m, 1H), 5,46 (s a, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 235.

[Ejemplo de Referencia 326]40 ***N*-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Compuesto 326)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,80-1,07 (m, 2H), 1,24-1,32 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (ddd, J = 1,0 Hz, 7,4 Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 8,32 (dd, J = 1,8 Hz,

7,8 Hz, 1H), 11,23 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 369. p.f.: 150-154 °C.

[Ejemplo de Referencia 327]

N-[5-(Ciclopropilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 327)

5 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,00-1,03 (m, 2H), 1,22-1,18 (m, 2H), 2,30-2,38 (m, 1H), 2,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (J = 0,7, 3,5 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 362.

[Ejemplo de Referencia 328]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 328)

10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,48 (s, 9H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,15-2,33 (m, 2H), 2,35-2,48 (m, 2H), 3,70-3,77 (m, 1H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 9,28 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 329]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclobutil cetona (Compuesto 329)

15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-2,05 (m, 2H), 2,10-2,22 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 1H), 5,56 (s a, 2H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 249. p.f.: 125-160 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 330]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 330)

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,85-2,18 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 2H), 2,40-2,55 (m, 2H), 3,76-3,82 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 10,27 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 354. p.f.: 227-235 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 331]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 331)

25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,93-2,13 (m, 2H), 2,23-2,50 (m, 4H), 3,74-3,80 (m, 1H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 9,81 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 343. p.f.: 188-192 °C.

[Ejemplo de Referencia 332]

4-Ciano-N-[5-(ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 332)

30 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,85-2,14 (m, 2H), 2,24-2,50 (m, 4H), 3,76-3,82 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,85 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,41 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M-H] 376. p.f.: 220-225 °C.

[Ejemplo de Referencia 333]

N-[5-(Ciclobutilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 333)

35 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 0,91-0,99 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 2H), 2,20-2,49 (m, 5H), 3,69-3,75 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 10,09 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 317. p.f.: 200-205 °C.

[Ejemplo de Referencia 334]

N-[4-(2-Furil)-5-(3-metiloxetan-3-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 334)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,38 (s, 9H), 1,77 (s, 3H), 4,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,05 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

40 **[Ejemplo de Referencia 335]**

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 3-metiloxetano-3-il cetona (Compuesto 335)

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,75 (s, 3H), 4,37 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 5,02 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 336]**N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 336)**

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,62-1,84 (m, 4H), 1,90-2,03 (m, 4H), 3,42-3,48 (m, 1H), 6,53 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 7,85 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 8,86 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,88 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 10,16 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368. p.f.: 168-181 °C.

[Ejemplo de Referencia 337]**N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 337)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,20-2,10 (m, 8H), 1,51 (s, 9H), 2,96-3,02 (m, 1H), 6,45 (dd, $J = 1,8$ Hz, 3,3 Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,45 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363.

10 **[Ejemplo de Referencia 338]****2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclopentil cetona (Compuesto 338)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,20-2,10 (m, 8H), 2,96-3,02 (m, 1H), 5,46 (s a, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,8, 3,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,66 (dd, $J = 0,7, 3,6$ Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 263.

[Ejemplo de Referencia 339]15 **N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 339)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,94-1,04 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 2H), 1,46-1,82 (m, 6H), 1,86-1,99 (m, 3H), 3,32-3,41 (m, 1H), 6,55 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 9,83 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331. p.f.: 182-187 °C.

[Ejemplo de Referencia 340]20 **N-[5-(Ciclopentilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]morfolin-4-carboxamida (Compuesto 340)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 4H), 3,35-3,41 (m, 1H), 3,45-3,53 (m, 4H), 3,65-3,73 (m, 4H), 6,56 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 0,7, 1,8$ Hz, 1H), 7,93 (dd, $J = 0,7, 3,5$ Hz, 1H), 9,23 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 376. p.f.: 108-110 °C.

[Ejemplo de Referencia 341]25 **N-[5-(1-Ciclohexil-1-hidroximetil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 341)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,86-1,40 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 1H), 5,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,55 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 342]**N-[5-(Ciclohexilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 342)**

30 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,15-1,35 (m, 4H), 1,56 (s, 9H), 1,65-1,95 (m, 6H), 2,85 (tt, $J = 3,4, 11,0$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 0,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 0,9, 3,3$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,7, 3,3$ Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 343]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il ciclohexil cetona (Compuesto 343)**

35 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1,10-1,45 (m, 4H), 1,50-1,80 (m, 6H), 2,80-2,95 (m, 1H), 6,64 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,87 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 344]**N-[5-(Ciclohexilcarbonil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 344)**

40 ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1,05-1,45 (m, 4H), 1,55-1,90 (m, 6H), 2,86-2,94 (m, 1H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J = 1,9, 4,3$ Hz, 2H), 8,83 (dd, $J = 1,9, 4,3$ Hz, 2H), 13,54 (s a, 1H). p.f.: 197-199 °C.

[Ejemplo de Referencia 345]***N*-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxiciclohexilcarbonil)-tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 345)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,23-2,17 (m, 19H), 3,30-3,36 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,7, Hz, 1H), 7,76 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

5 **[Ejemplo de Referencia 346]****2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-metoxiciclohexil cetona (Compuesto 346)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,26-2,02 (m, 8H), 2,70-2,78 (m, 1H), 3,29-3,36 (m, 3H), 5,57-5,60 (m, 2H), 6,52-6,55 (m, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,59-7,60 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 347]10 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(4-metoxiciclohexilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 347)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,08-2,08 (m, 8H), 2,84-3,01 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 3H), 6,68-6,71 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,89-7,90 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,82 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 13,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 412. p.f.: 180-187 °C.

[Ejemplo de Referencia 348]15 **4-Ciano-*N*-[4-(2-furil)-5-(4-metoxiciclohexilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 348)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,10-2,17 (m, 9H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,20-3,23 (m, 3H), 6,69-6,71 (m, 1H), 7,40-7,43 (m, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 13,5 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 436. p.f.: 105-109 °C.

[Ejemplo de Referencia 349]20 **2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-hidroxiciclohexil cetona (Compuesto 349)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,55-2,15 (m, 10H), 5,82-5,92 (m, 2H), 6,52-6,54 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 2H).

[Ejemplo de Referencia 350]***N*-[5-(1,4-Dioxaespiro[4,5]decano-8-ilcarbonil)-4-(2-furil)-tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 350)**

25 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 1,57-1,64 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 6H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,95 (s, 4H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 351]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1,4-dioxaespiro[4,5]decano-8-il cetona (Compuesto 351)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,35-1,73 (m, 8H), 2,67-2,74 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,97 (s a, 2H).

30 **[Ejemplo de Referencia 352]****2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-oxociclohexil cetona (Compuesto 352)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,70-1,79 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H), 2,20-2,36 (m, 4H), 3,18-3,26 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,01 (s a, 2H).

[Ejemplo de Referencia 353]35 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]-piridin-4-carboxamida (Compuesto 353)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,07-2,60 (m, 8H), 3,36-3,23 (m, 1H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,88 (d, J = 6,1 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 396. p.f.: 206-212 °C.

[Ejemplo de Referencia 354]40 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 354)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,04-2,60 (m, 8H), 2,66 (s, 3H), 3,35-3,43 (m, 1H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H).

APCIMS m/z: [M+H]⁺ 410. p.f.: 108-115 °C.

[Ejemplo de Referencia 355]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]-furan-2-carboxamida (Compuesto 355)

5 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,03-2,57 (m, 8H), 3,30-3,39 (m, 1H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,59-7,60 (m, 2H), 7,79 (d, J = 3,5 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 385. p.f.: 232-235 °C.

[Ejemplo de Referencia 356]

N-[4-(2-Furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Compuesto 356)

10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,06-2,58 (m, 8H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 425. p.f.: 176-183 °C.

[Ejemplo de Referencia 357]

4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(4-oxociclohexilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 357)

15 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,06-2,58 (m, 8H), 3,32-3,40 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 2H). APCIMS m/z: [M-H]⁻ 418. p.f.: 211-212 °C.

[Ejemplo de Referencia 358]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de terc-butilo (Compuesto 358)

20 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 1,76-1,94 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 379.

[Ejemplo de Referencia 359]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 359)

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,52-1,64 (m, 4H), 2,89-3,03 (m, 1H), 3,24 (ddd, J = 3,8, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (s a, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 279.

[Ejemplo de Referencia 360]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 360)

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,90 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 13,56 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 384. p.f.: 202-209 °C.

[Ejemplo de Referencia 361]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]ciclopropanocarboxamida (Compuesto 361)

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 0,90-1,04 (m, 4H), 1,50-1,76 (m, 4H), 1,92-2,03 (m, 1H), 3,07-3,21 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 2H), 3,83-3,91 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,04 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 347. p.f.: 182-183 °C.

[Ejemplo de Referencia 362]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 362)

40 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 13,27 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 383. p.f.: 221-222 °C.

[Ejemplo de Referencia 363]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilbenzamida (Compuesto 363)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 3,14-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,9, 11,9 Hz, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,27-7,51 (m, 4H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,14 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 397. p.f.: 204-206 °C.

[Ejemplo de Referencia 364]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metilbenzamida (Compuesto 364)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,52-1,74 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 3,03-3,16 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,37 (m, 2H), 7,40 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 7,97-8,01 (m, 1H), 13,17 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 397. p.f.: 197-201 °C.

[Ejemplo de Referencia 365]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metilbenzamida (Compuesto 365)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,94 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 13,18 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 397. p.f.: 190-192 °C.

[Ejemplo de Referencia 366]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxibenzamida (Compuesto 366)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,95 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,47 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. p.f.: 181-184 °C.

[Ejemplo de Referencia 367]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-metoxibenzamida (Compuesto 367)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,53 (m, 1H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,27 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. p.f.: 198-200 °C.

[Ejemplo de Referencia 368]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-metoxibenzamida (Compuesto 368)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89-3,91 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,5, 3,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,5, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,9, 8,9 Hz), 13,10 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. p.f.: 184-188 °C.

[Ejemplo de Referencia 369]**3-(Dimetilamino)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-il-carbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 369)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,75 (m, 4H), 2,99 (s, 6H), 3,13-3,23 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 3,8, 11,6 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,99 (ddd, J = 1,4, 2,7, 8,1 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 4H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,19 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426. p.f.: 239-243 °C.

[Ejemplo de Referencia 370]**4-(Dimetilamino)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-il-carbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 370)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,03 (s, 6H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 12,81 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 426. p.f.: 238-240 °C.

[Ejemplo de Referencia 371]**2-Fluoro-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 371)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,35-7,50 (m, 3H), 7,61-7,71 (m, 1H), 7,75-7,83 (m, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz,

1H), 13,23 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. p.f.: 172-176 °C.

[Ejemplo de Referencia 372]

3-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 372)

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,49-7,68 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 7,94-8,02 (m, 2H), 13,34 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. p.f.: 229-231 °C.

[Ejemplo de Referencia 373]

4-Fluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 373)

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,58-1,78 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 2H), 3,88 (ddd, J = 1,9, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,20-8,26 (m, 2H), 13,27 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401. p.f.: 131-132 °C.

[Ejemplo de Referencia 374]

2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 374)

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,70 (m, 5H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,34 (s a, 1H). APCIMS m/z: [³⁵CIM+H]⁺ 417, [³⁷CIM+H]⁺ 419. p.f.: 160-162 °C.

[Ejemplo de Referencia 375]

3-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 375)

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,12-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 12,1, 12,1 Hz, 2H), 3,86-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 8,19-8,20 (m, 1H), 13,36 (s a, 1H). APCIMS m/z: [³⁵CIM+H]⁺ 417, [³⁷CIM+H]⁺ 419. p.f.: 210-212 °C.

[Ejemplo de Referencia 376]

4-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 376)

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,85 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 2H), 13,35 (s a, 1H). APCIMS m/z: [³⁵CIM+H]⁺ 417, [³⁷CIM+H]⁺ 419. p.f.: 204-206 °C.

[Ejemplo de Referencia 377]

2-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 377)

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,28-3,38 (m, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,80-8,20 (m, 5H), 11,27 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 408. p.f.: 221-224 °C.

[Ejemplo de Referencia 378]

3-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 378)

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 1,6, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,91 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 13,47 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 408. p.f.: 257-260 °C.

[Ejemplo de Referencia 379]

40 **4-Ciano-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 379)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 13,53 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M-H]⁻ 406. p.f.: 231-234 °C.

[Ejemplo de Referencia 380]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(trifluorometoxi)benzamida (Compuesto 380)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,73 (ddd, $J = 1,6, 7,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 13,41 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467. p.f.: 131-134 °C.

[Ejemplo de Referencia 381]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-(trifluorometoxi)benzamida (Compuesto 381)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,68-7,75 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,12-8,21 (m, 2H), 13,49 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467. p.f.: 197-198 °C.

[Ejemplo de Referencia 382]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(trifluorometoxi)benzamida (Compuesto 382)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 13,39 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467. p.f.: 177-180 °C.

[Ejemplo de Referencia 383]**4-(Clorometil)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 383)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,78 (m, 4H), 3,13-3,27 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,89 (ddd, $J = 2,4, 3,8, 11,3$ Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,90 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 13,30 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

[Ejemplo de Referencia 384]**4-(Dimetilaminometil)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 384)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 13,06 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440. p.f.: 109-112 °C.

[Ejemplo de Referencia 385]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(piperidinometil)benzamida (Compuesto 385)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,20-1,50 (m, 6H), 1,50-1,80 (m, 6H), 2,30-2,45 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 13,07 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 480. p.f.: 160-162 °C.

[Ejemplo de Referencia 386]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(4-hidroxipiperidinometil)benzamida (Compuesto 386)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40-1,50 (m, 2H), 1,65-1,85 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,85-2,90 (m, 2H), 2,84 (ddd, $J = 3,5, 9,4, 11,3$ Hz, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,85-3,95 (m, 2H), 4,45-4,50 (m, 1H), 6,63 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496. p.f.: 194-195 °C.

[Ejemplo de Referencia 387]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-4-(morfolinometil)benzamida (Compuesto 387)**

45 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,38 (t, $J = 4,3$ Hz, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 4,3$ Hz, 4H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 8,12 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 12,67 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482. p.f.: 92-96 °C.

[Ejemplo de Referencia 388]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,3-dimetoxibenzamida (Compuesto 388)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,84-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 12,80 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443. p.f.: 198-200 °C.

[Ejemplo de Referencia 389]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,4-dimetoxibenzamida (Compuesto 389)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,75 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 6,72-6,77 (m, 2H), 7,41 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 3,0, 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 11,94 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443. p.f.: 219-222 °C.

[Ejemplo de Referencia 390]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,5-dimetoxibenzamida (Compuesto 390)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,15-7,24 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,44 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443. p.f.: 107-110 °C.

[Ejemplo de Referencia 391]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2,6-dimetoxibenzamida (Compuesto 391)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,93 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443. p.f.: 152-156 °C.

[Ejemplo de Referencia 392]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,4-dimetoxibenzamida (Compuesto 392)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,88-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,84 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,11 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443. p.f.: 289-292 °C.

[Ejemplo de Referencia 393]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3,5-dimetoxibenzamida (Compuesto 393)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,80-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,25 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 443. p.f.: 278-280 °C.

[Ejemplo de Referencia 394]**2,3-Difluoro-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 394)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,57-7,77 (m, 2H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,42 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 419. p.f.: 154-160 °C.

[Ejemplo de Referencia 395]**2,4-Difluoro-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 395)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H), 7,85-7,92 (m, 2H), 13,28 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 419. p.f.: 213-215 °C.

[Ejemplo de Referencia 396]**2,5-Difluoro-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 396)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,58 (m, 2H), 7,68 (ddd, J = 3,0, 5,4, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,37 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 419. p.f.: 172-174 °C.

[Ejemplo de Referencia 397]**2,6-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 397)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,60-7,73 (m, 2H), 7,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 13,60 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. p.f.: 168-170 °C.

[Ejemplo de Referencia 398]**3,4-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 398)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,63-7,73 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 8,02-8,08 (m, 1H), 8,24 (ddd, $J = 2,2, 7,5, 11,3$ Hz, 1H), 13,37 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. p.f.: 208-210 °C.

[Ejemplo de Referencia 399]**3,5-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]benzamida (Compuesto 399)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 1H), 7,84-7,90 (m, 2H), 7,91 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 13,43 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. p.f.: 259-265 °C.

[Ejemplo de Referencia 400]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,4-benzodioxano-5-carboxamida (Compuesto 400)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 4,29-4,34 (m, 2H), 4,39-4,43 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 1,6, 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,6, 7,8$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 12,52 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441. p.f.: 188-190 °C.

[Ejemplo de Referencia 401]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Compuesto 401)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,16 (s, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 13,07 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427. p.f.: 194-196 °C.

[Ejemplo de Referencia 402]**2,2-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-4-carboxamida (Compuesto 402)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 8,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 0,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 0,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 13,43 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463. p.f.: 206-207 °C.

[Ejemplo de Referencia 403]**2,2-Difluoro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1,3-benzodioxol-5-carboxamida (Compuesto 403)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,4, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 13,33 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463. p.f.: 124-129 °C.

[Ejemplo de Referencia 404]**2-Cloro-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 404)**

45 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,92 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,01 (dd, $J = 1,4, 5,1$ Hz, 1H), 8,17 (dd, $J = 0,8, 1,4$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 0,8, 5,1$ Hz, 1H), 13,64 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 418, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420. p.f.: 185-186 °C.

[Ejemplo de Referencia 405]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-4-carboxamida (Compuesto 405)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 1,1, 5,1 Hz, 1H), 7,89-7,92 (m, 2H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 13,48 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 398. p.f.: 169-173 °C.

[Ejemplo de Referencia 406]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-3-carboxamida (Compuesto 406)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 4,9, 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,46 (ddd, J = 2,2, 2,2, 8,4 Hz, 1H), 8,80 (dd, J = 2,2, 4,9 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 13,50 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 384. p.f.: 209-212 °C.

[Ejemplo de Referencia 407]**2-Cloro-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-5-carboxamida (Compuesto 407)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,5, 8,6 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 9,90 (dd, J = 0,5, 2,7 Hz, 1H), 13,55 (s a, 1H). APCIMS m/z: [³⁵ClM+H]⁺ 416, [³⁷ClM+H]⁺ 418. p.f.: 233-235 °C.

[Ejemplo de Referencia 408]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinopiridin-5-carboxamida (Compuesto 408)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,60-3,70 (m, 8H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 2,4, 9,4 Hz, 1H), 8,90 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 12,98 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 469. p.f.: 166-170 °C.

[Ejemplo de Referencia 409]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpiridin-5-carboxamida (Compuesto 409)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,78 (m, 4H), 2,57 (s, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,32-3,48 (m, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 2,4, 8,1 Hz, 1H), 9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 13,40 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 398. p.f.: 209-211 °C.

[Ejemplo de Referencia 410]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(trifluorometil)piridin-5-carboxamida (Compuesto 410)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,37 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,4, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 0,8, 8,1 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 9,39 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 13,71 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 452. p.f.: 217-222 °C.

[Ejemplo de Referencia 411]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpiridin-3-carboxamida (Compuesto 411)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,36 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 2,2, 4,4, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,42 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 398. p.f.: 239-243 °C.

[Ejemplo de Referencia 412]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-2-carboxamida (Compuesto 412)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,53-1,78 (m, 4H), 3,15-3,27 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 4,3, 11,6 Hz, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,74 (ddd, J = 1,3, 4,9, 7,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (ddd, J = 1,6, 7,5, 7,5 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 1,3, 1,3, 7,5 Hz, 1H), 8,78 (ddd, J = 1,3, 1,6, 4,9 Hz, 1H), 12,62 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 384. p.f.: 185-186 °C.

[Ejemplo de Referencia 413]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpirimidin-5-carboxamida (Compuesto 413)**

5 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,55-1,76 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,16-3,30 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,80-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,29 (s, 2H), 13,58 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 399.

[Ejemplo de Referencia 414]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]pirazin-2-carboxamida (Compuesto 414)**

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,85 (dd, J = 1,3, 2,4 Hz, 1H), 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,33 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 13,18 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 385. p.f.: 200-205 °C.

[Ejemplo de Referencia 415]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilpirazin-2-carboxamida (Compuesto 415)**

15 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85-3,93 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,5, 3,5 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 0,5, 1,9 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 13,07 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 399. p.f.: 130-131 °C.

[Ejemplo de Referencia 416]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 416)**

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,54-1,74 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,22 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 373. p.f.: 196-198 °C.

[Ejemplo de Referencia 417]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-metilfuran-2-carboxamida (Compuesto 417)**

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,84-3,91 (m, 2H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 13,08 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 387. p.f.: 209-212 °C.

[Ejemplo de Referencia 418]**5-Formil-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 418)**

30 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,35 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,78 (s, 1H), 13,63 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 401.

[Ejemplo de Referencia 419]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-5-(hidroxiimino)furan-2-carboxamida (Compuesto 419)****[Ejemplo de Referencia 420]****5-Ciano-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-2-carboxamida (Compuesto 420)**

35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,15-3,35 (m, 3H), 3,85-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,66 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 398. p.f.: 222-223 °C.

[Ejemplo de Referencia 421]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]furan-3-carboxamida (Compuesto 421)**

40 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,53-1,73 (m, 4H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,40 (ddd, J = 2,4, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 4,0, 11,3 Hz, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 8,65-8,69 (m, 1H), 13,08 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 373. p.f.: 236-238 °C.

[Ejemplo de Referencia 422]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofen-2-carboxamida (Compuesto 422)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,53-1,77 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 1H), 3,35 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,89 (ddd, $J = 2,4, 3,8, 11,3$ Hz, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 1,4, 4,9$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 8,04 (dd, $J = 0,8, 4,9$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J = 0,8, 1,4$ Hz, 1H), 13,35 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389. p.f.: 231-232 °C.

[Ejemplo de Referencia 423]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tiofen-3-carboxamida (Compuesto 423)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,54-1,76 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 1H), 3,35 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,84-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,7, 5,1$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 1,3, 2,7$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,70 (dd, $J = 1,3, 2,7$ Hz, 1H), 13,13 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 389. p.f.: 227-229 °C.

[Ejemplo de Referencia 424]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-metilpirazol-4-carboxamida (Compuesto 424)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,35 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,88 (ddd, $J = 2,2, 4,1, 11,3$ Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,90 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 12,94 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387. p.f.: 243-247 °C.

[Ejemplo de Referencia 425]**1-Etil-*N*-(4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il)pirazol-4-carboxamida (Compuesto 425)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,41 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,21 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 12,93 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401. p.f.: 170-174 °C.

[Ejemplo de Referencia 426]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-1-fenilpirazol-4-carboxamida (Compuesto 426)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,50 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 13,08 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449. p.f.: 217-220 °C.

[Ejemplo de Referencia 427]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]isoxazol-5-carboxamida (Compuesto 427)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,53-1,79 (m, 4H), 3,15-3,26 (m, 1H), 3,36 (ddd, $J = 2,2, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,87 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 13,78 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 372.

[Ejemplo de Referencia 428]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetrahidrofurano-2-carboxamida (Compuesto 428)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 1,80-2,20 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,33 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,77-4,02 (m, 4H), 4,58 (dd, $J = 5,4, 8,1$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 12,66 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. p.f.: 115-117 °C.

[Ejemplo de Referencia 429]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]tetrahidrofurano-3-carboxamida (Compuesto 429)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,05-2,15 (m, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 3H), 3,70-4,00 (m, 6H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 12,90 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377. p.f.: 164-166 °C.

[Ejemplo de Referencia 430]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(tetrahidropiran-4-il)acetamida (Compuesto 430)**

45 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,20-1,40 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 8H), 1,95-2,10 (m, 1H), 2,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,15-

3,30 (m, 1H), 3,33 (ddd, J = 2,2, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,80-3,90 (m, 4H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,77 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 405. p.f.: 206-209 °C.

[Ejemplo de Referencia 431]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-fenilacetamida (Compuesto 431)

- 5 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,49-1,75 (m, 4H), 3,08-3,20 (m, 1H), 3,36-3,50 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,83-3,90 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 7,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,02 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 397. p.f.: 140-142 °C.

[Ejemplo de Referencia 432]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-fenilpropanamida (Compuesto 432)

- 10 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,67 (m, 4H), 2,81 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,4, 10,8, 10,8 Hz, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,15-7,29 (m, 5H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 12,78 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 411. p.f.: 161-164 °C.

[Ejemplo de Referencia 433]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-3-fenilacrilamida (Compuesto 433)

- 15 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 13,04 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 409. p.f.: 253-256 °C.

[Ejemplo de Referencia 434]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-fenoxiacetamida (Compuesto 434)

- 20 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,78 (m, 4H), 3,11-3,23 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,82-3,88 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 6,70 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 3H), 7,31 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 13,05 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 413. p.f.: 148-150 °C.

[Ejemplo de Referencia 435]

N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metoxiacetamida (Compuesto 435)

- 25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,2, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,87 (ddd, J = 2,2, 4,3, 11,3 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,6 Hz, 1H), 12,75 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 351. p.f.: 148-149 °C.

[Ejemplo de Referencia 436]

2-Bromo-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 436)

- 30 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,65-2,00 (m, 4H), 3,15 (tt, J = 4,3, 10,7 Hz, 1H), 3,49 (ddd, J = 2,8, 11,4, 11,4 Hz, 2H), 4,00-4,08 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 6,58 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 437]

2-Etoxi-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 437)

- 35 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,16 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,75 (m, 4H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,34 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 3,56 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,87 (ddd, J = 2,7, 4,3, 11,6 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 6,69 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 12,70 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 365. p.f.: 121-126 °C.

[Ejemplo de Referencia 438]

- 40 **2-(Dimetilamino)-N-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 438)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,30-3,45 (m, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 364. p.f.: 129-130 °C.

[Ejemplo de Referencia 439]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilamino]acetamida (Compuesto 439)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,75 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,34 (ddd, $J = 2,4, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,44 (c, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,87 (ddd, $J = 2,4, 3,8, 11,3$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408. p.f.: 103-105 °C.

[Ejemplo de Referencia 440]10 **2-[*N,N*-bis(2-Metoxietil)amino]-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 440)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,88 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,23 (s, 6H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,49 (t, $J = 5,1$ Hz, 4H), 3,58 (s, 2H), 4,03 (ddd, $J = 2,7, 3,8, 11,3$ Hz, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 11,55 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.

[Ejemplo de Referencia 441]15 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-pirrolidinil)acetamida (Compuesto 441)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 2,63-2,71 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J = 2,2, 4,0, 12,1$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 390. p.f.: 115-117 °C.

[Ejemplo de Referencia 442]20 ***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(2R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]acetamida (Compuesto 442)**

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,45-1,95 (m, 8H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,48 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,87 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. p.f.: 103-104 °C.

25 **[Ejemplo de Referencia 443]*****N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]acetamida (Compuesto 443)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,45-1,95 (m, 8H), 2,84-2,89 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,10-3,40 (m, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,48 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 16,7$ Hz, 1H), 3,87 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. p.f.: 102-103 °C.

[Ejemplo de Referencia 444]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]acetamida (Compuesto 444)**

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,15 (m, 6H), 2,26 (m, 6H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,55-2,80 (m, 2H), 2,85-3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,40-3,60 (m, 4H), 4,00-4,09 (m, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

[Ejemplo de Referencia 445]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(isoindolin-2-il)acetamida (Compuesto 445)**

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 3,5, 11,3$ Hz, 2H), 4,16 (s, 4H), 6,55 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,54 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.

[Ejemplo de Referencia 446]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(tiazolidin-3-il)acetamida (Compuesto 446)**

45 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 3,0, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 3,0, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 4,04 (s, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 10,71 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408.

[Ejemplo de Referencia 447]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-piperidinoacetamida (Compuesto 447)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,35-1,45 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 8H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,30-3,50 (m, 6H), 3,87 (ddd, $J = 2,4, 3,8, 11,6$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404. p.f.: 146-147 °C.

[Ejemplo de Referencia 448]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxipiperidino)acetamida (Compuesto 448)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,30-1,50 (m, 2H), 1,50-1,75 (m, 6H), 2,28 (ddd, $J = 2,4, 9,7, 12,1$ Hz, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420. p.f.: 178-180 °C.

[Ejemplo de Referencia 449]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroxipiperidino)acetamida (Compuesto 449)**

15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-2,00 (m, 8H), 2,45-2,60 (m, 2H), 2,55-2,70 (m, 1H), 2,82 (dd, $J = 2,4, 8,1$ Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,48 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,80-3,95 (m, 1H), 4,03 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 11,3$ Hz, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.

[Ejemplo de Referencia 450]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metoxipiperidino)acetamida (Compuesto 450)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40-1,85 (m, 8H), 2,32 (ddd, $J = 2,7, 9,2, 11,6$ Hz, 2H), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 4H), 3,34 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J = 2,2, 4,3, 11,3$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. p.f.: 109-111 °C.

[Ejemplo de Referencia 451]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroxi-4-metilpiperidino)acetamida (Compuesto 451)**

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,11 (s, 3H), 1,45-1,75 (m, 8H), 2,50-2,55 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,34 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J = 2,7, 4,3, 11,3$ Hz, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 0,5, 1,6$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434. p.f.: 151-153 °C.

[Ejemplo de Referencia 452]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroximetilpiperidino)acetamida (Compuesto 452)**

30 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,60-2,00 (m, 9H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,18-2,38 (m, 1H), 2,71-2,91 (m, 1H), 2,94 (dd, $J = 1,6, 10,8$ Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,48 (ddd, $J = 3,0, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,50-3,64 (m, 2H), 4,04 (ddd, $J = 3,0, 4,0, 11,3$ Hz, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

[Ejemplo de Referencia 453]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-hidroximetilpiperidino)acetamida (Compuesto 453)**

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,30-1,60 (m, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,31 (ddd, $J = 2,4, 11,9, 11,9$ Hz, 2H), 2,86-2,96 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,48 (ddd, $J = 3,0, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,55 (d, $J = 3,5$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 3,0, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

[Ejemplo de Referencia 454]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidroxipropan-2-il)piperidino]acetamida (Compuesto 454)**

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,22 (s, 6H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,70-2,00 (m, 6H), 2,26 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 2,93-3,00 (m, 2H), 3,05-3,15 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,03 (ddd, $J = 2,7, 3,8, 11,3$ Hz, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.

45

[Ejemplo de Referencia 455]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperidino]acetamida (Compuesto 455)**

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,26 (s, 6H), 1,40-1,70 (m, 3H), 1,70-2,00 (m, 8H), 2,27-2,34 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 3,42-3,54 (m, 3H), 3,99-4,09 (m, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

[Ejemplo de Referencia 456]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(1-pirrolidinil)piperidino]acetamida (Compuesto 456)**

10 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,30-1,75 (m, 12H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 2,70-2,85 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 8H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,68 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H). ESIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473. p.f.: 183-184 °C.

[Ejemplo de Referencia 457]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-piperidinopiperidino)acetamida (Compuesto 457)**

15 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,30-1,75 (m, 12H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,50-2,60 (m, 3H), 2,80-2,95 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,25-3,40 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 487. p.f.: 177-179 °C.

[Ejemplo de Referencia 458]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-morfolinopiperidino)acetamida (Compuesto 458)**

20 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,30-1,55 (m, 2H), 1,55-1,80 (m, 6H), 2,05-2,30 (m, 3H), 2,44 (t, $J = 4,3$ Hz, 4H), 2,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,34 (ddd, $J = 2,2, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,56 (t, $J = 4,3$ Hz, 4H), 3,87 (ddd, $J = 2,2, 3,8, 11,3$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489. p.f.: 193-195 °C.

[Ejemplo de Referencia 459]

25 **2-(1,4-Dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 459)**

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,52-1,75 (m, 8H), 2,55-2,70 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,86-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462. p.f.: 186-187 °C.

[Ejemplo de Referencia 460]**2-(4-Cianopiperidino)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 460)**

^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 12,59 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429.

[Ejemplo de Referencia 461]**2-(4,4-Difluoropiperidino)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 461)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,00-2,20 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,47 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 4,0, 11,3$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 10,43 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 440.

[Ejemplo de Referencia 462]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-il)acetamida (Compuesto 462)**

45 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,73-2,77 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 3H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 5,60-5,70 (m, 1H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.

[Ejemplo de Referencia 463]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-morfolinoacetamida (Compuesto 463)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 6H), 3,39 (s, 2H), 3,60 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,87 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,71 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 12,63 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406. p.f.: 110-104 °C.

[Ejemplo de Referencia 464]**2-(*cis*-2,6-Dimetilmorfolino)-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 464)**

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,18 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,28 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 3,0, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 3,0, 4,0, 11,3$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H), 10,45 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.

[Ejemplo de Referencia 465]**2-[4-(*terc*-Butoxicarbonil)piperazin-1-il]-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 465)**

15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,44 (s, 9H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,57 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,53 (t, $J = 4,9$ Hz, 4H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H), 10,46 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505.

[Ejemplo de Referencia 466]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-piperazinil)acetamida (Compuesto 466)**

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 2,74-2,80 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,35-3,45 (m, 8H), 3,87 (ddd, $J = 2,2, 4,3, 11,1$ Hz, 2H), 6,67 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405.

[Ejemplo de Referencia 467]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 467)**

25 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40-1,75 (m, 4H), 2,30-2,45 (m, 4H), 3,10-3,22 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,34-3,50 (m, 8H), 3,87 (ddd, $J = 2,2, 12,1, 12,1$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419. p.f.: 106-112 °C.

[Ejemplo de Referencia 468]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-isopropilpiperazin-1-il)acetamida (Compuesto 468)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,08 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,70-2,00 (m, 4H), 2,65-2,80 (m, 9H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,95-4,05 (m, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 447.

[Ejemplo de Referencia 469]**2-[4-(Etoxicarbonil)piperazin-1-il]-*N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]acetamida (Compuesto 469)**

35 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,28 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,59 (dd, $J = 7,5, 7,8$ Hz, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,33 (s, 2H), 3,48 (ddd, $J = 3,0, 11,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,59 (dd, $J = 7,5, 7,8$ Hz, 4H), 4,04 (ddd, $J = 3,0, 4,0, 11,6$ Hz, 2H), 4,16 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,5, 3,8$ Hz, 1H), 10,44 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[Ejemplo de Referencia 470]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-hidroxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 470)**

40 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,07 (s, 6H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,48-2,58 (m, 4H), 3,10-3,40 (m, 10H), 3,38 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477. p.f.: 106-108 °C.

45

[Ejemplo de Referencia 471]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(2-metoxi-2-metilpropil)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 471)**

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,08 (s, 6H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,51-2,53 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 3,10-3,22 (m, 3H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,32 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491. p.f.: 105-107 °C.

[Ejemplo de Referencia 472]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-{4-[(1-metoxiciclopropil)metil]piperazin-1-il}-acetamida (Compuesto 472)**

10 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 0,40-0,44 (m, 2H), 0,65-0,69 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,49-2,55 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,30-3,80 (m, 6H), 3,33 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489. p.f.: 155-157 °C.

[Ejemplo de Referencia 473]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(7*R*,8*aS*)-7-metoxioctahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2-il]acetamida (Compuesto 473)**

15 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,40-1,80 (m, 7H), 1,95-2,05 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 2,70-2,97 (m, 4H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,25-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 4H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

[Ejemplo de Referencia 474]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[(7*S*,8*aS*)-7-hidroxiocetahidropirrol[1,2-*a*]pirazin-2-il]acetamida (Compuesto 474)**

20 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 6H), 1,90-2,00 (m, 2H), 2,10-2,20 (m, 3H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 2H), 4,14-4,20 (m, 1H), 6,69 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[Ejemplo de Referencia 475]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[octahidropirazino[2,1-*c*][1,4]tiazin-8-il]acetamida (Compuesto 475)**

30 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 1,95-2,00 (m, 1H), 2,05-2,40 (m, 6H), 2,55-2,80 (m, 4H), 2,95-3,05 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 5H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 12,60 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477.

[Ejemplo de Referencia 476]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-[4-(tetrahidropiran-4-il)piperazin-1-il]acetamida (Compuesto 476)**

35 ^1H RMN (CDCl $_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 6H), 2,75-2,85 (m, 45H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,36-3,54 (m, 6H), 4,00-4,10 (m, 8H), 6,58 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489.

[Ejemplo de Referencia 477]***N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-oxooctahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8-il)-acetamida (Compuesto 477)**

40 ^1H RMN (CDCl $_3$, δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,29 (dd, $J = 11,0, 11,0$ Hz, 1H), 2,41 (ddd, $J = 3,6, 11,0, 11,0$ Hz, 1H), 2,75-2,88 (m, 1H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,49 (ddd, $J = 2,7, 11,0, 11,0$ Hz, 2H), 3,55 (dd, $J = 7,0, 11,0$ Hz, 1H), 3,65-3,80 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 3H), 4,18 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,66 (dd, $J = 2,7, 11,9$ Hz, 1H), 6,59 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 10,35 (s a, 1H). APCIMS m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.

45

[Ejemplo de Referencia 478]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(octahidropirazino[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)acetamida (Compuesto 478)**

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 2,11 (dd, $J = 13,2, 13,2$ Hz, 1H), 2,35-2,85 (m, 8H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,23 (dd, $J = 13,2, 13,2$ Hz, 1H), 3,30 (s, 2H), 3,48 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 3,60-3,72 (m, 2H), 3,88 (dd, $J = 3,5, 11,1$ Hz, 1H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 4,0, 11,3$ Hz, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 0,8, 3,5$ Hz, 1H), 10,46 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461.

[Ejemplo de Referencia 479]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-metil-2-oxopiperazin-4-il)acetamida (Compuesto 479)**

10 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-2,00 (m, 4H), 2,92 (dd, $J = 5,1, 5,6$ Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,45 (dd, $J = 5,1, 5,6$ Hz, 2H), 3,48 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,04 (ddd, $J = 2,7, 4,0, 11,3$ Hz, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 0,8, 1,9$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 0,8, 3,8$ Hz, 1H), 10,40 (s a, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.

[Ejemplo de Referencia 480]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1,4-perhidrooxazepin-4-il)acetamida (Compuesto 480)**

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 6H), 2,86-2,93 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,48 (ddd, $J = 2,7, 11,1, 11,1$ Hz, 2H), 3,75-3,87 (m, 4H), 4,03 (ddd, $J = 2,7, 3,7, 11,1$ Hz, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.

[Ejemplo de Referencia 481]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)acetamida (Compuesto 481)**

25 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 4H), 1,85-2,00 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,83-3,93 (m, 2H), 6,69 (dd, $J = 1,6, 3,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433. p.f.: 94-96 °C.

[Ejemplo de Referencia 482]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(adamantan-1-ilamino)acetamida (Compuesto 482)**

30 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,50-1,80 (m, 16H), 2,00-2,05 (m, 3H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J = 2,4, 4,0, 12,1$ Hz, 2H), 6,66 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 0,8, 3,2$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 0,8, 1,6$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470. p.f.: 168-170 °C.

[Ejemplo de Referencia 483]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(3-hidroxiadamantan-1-ilamino)acetamida (Compuesto 483)**

35 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,25-1,75 (m, 16H), 2,10-2,15 (m, 2H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,84-3,90 (m, 2H), 6,66 (dd, $J = 1,9, 3,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 0,5, 3,5$ Hz, 1H), 7,85 (dd, $J = 0,5, 1,9$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486. p.f.: 176-178 °C.

[Ejemplo de Referencia 484]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(1-imidazolil)acetamida (Compuesto 484)**

40 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,70-2,00 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,90-4,10 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387.

[Ejemplo de Referencia 485]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-(2-metilimidazol-1-il)acetamida (Compuesto 485)**

45 ^1H RMN (DMSO-d_6 , δ ppm): 1,70-1,95 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,45 (ddd, $J = 2,7, 11,3, 11,3$ Hz, 2H), 4,00-4,05 (m, 2H), 4,93 (s, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H). APCIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.

[Ejemplo de Referencia 486]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de etilo (Compuesto 486)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,50-1,76 (m, 4H), 3,05-3,18 (m, 1H), 3,22-3,40 (m, 2H), 3,82-3,92 (m, 2H), 4,25 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 1,6, 3,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 12,39 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 351. p.f.: 152-153 °C.

[Ejemplo de Referencia 487]**N-[4-(2-Furil)-5-(4-metiltetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 487)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,40 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,60-1,68 (m, 2H), 3,55-3,71 (m, 4H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

10 [Ejemplo de Referencia 488]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-metiltetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 488)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,25 (s, 3H), 1,48-1,54 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 3,30-3,62 (m, 4H), 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (s a, 2H).

[Ejemplo de Referencia 489]**15 N-[4-(2-furil)-5-(4-metoxitetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 489)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,52 (s, 9H), 1,93-2,11 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,76-3,79 (m, 4H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 490]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 4-metoxitetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 490)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,85-2,09 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 3,73-3,78 (m, 4H), 5,64 (s a, 2H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 491]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 491)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,42 (s, 9H), 1,95-2,26 (m, 4H), 2,69-2,94 (m, 5H), 6,55 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,52 (d, 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 492]**2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidrotiopiran-4-il cetona (Compuesto 492)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,84-1,93 (m, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 5H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,7 Hz, 1H).

30 [Ejemplo de Referencia 493]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 493)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,88-2,05 (m, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,68-2,84 (m, 4H), 2,94-3,03 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,71-7,48 (m, 3H), 8,85 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 10,6 (s a, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 398. p.f.: 203-210 °C.

35 [Ejemplo de Referencia 494]**N-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]-2-metilpirimidin-5-carboxamida (Compuesto 494)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,65-1,69 (m, 2H), 2,13-2,17 (m, 2H), 2,65-2,73 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 3,04-3,20 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 9,29 (s, 2H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 415. p.f.: 238-240 °C.

40 [Ejemplo de Referencia 495]**N-[4-(2-Furil)-5-(1-oxotetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto 495)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,51 (s, 9H), 1,93-2,09 (m, 2H), 2,41-2,76 (m, 4H), 3,08-3,30 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 1,8, 3,3

Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 496]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1-oxotetrahidrotiopiran-4-il cetona (Compuesto 496)

5 ^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,62-1,75 (m, 2H), 2,01-2,26 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 2H), 2,85-3,24 (m, 3H), 6,64-6,67 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,84-7,89 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 2H).

[Ejemplo de Referencia 497]

N-[4-(2-Furil)-5-(1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *tert*-butilo (Compuesto 497)

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,51 (s, 9H), 2,29-2,48 (m, 4H), 2,96-3,01 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 3H), 6,56 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

10 **[Ejemplo de Referencia 498]**

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-il cetona (Compuesto 498)

^1H RMN (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,96-2,15 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 5H), 6,66 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 499]

15 **N-[4-(2-Furil)-5-fenilacetiltiazol-2-il]carbamato de *tert*-butilo (Compuesto 499)**

^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,54 (s, 9H), 4,13 (s, 2H), 6,53 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,60 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385.

[Ejemplo de Referencia 500]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il bencilo cetona (Compuesto 500)

20 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 4,01 (s, 2H), 5,68 (s a, 2H), 6,53 (dd, J = 1,7 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,18-7,35 (m, 5H), 7,55 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,7 Hz, 3,6 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 285.

[Ejemplo de Referencia 501]

N-[4-(2-Furil)-5-[2-(2-metoxifenil)acetil]tiazol-2-il]carbamato de *tert*-butilo (Compuesto 501)

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,54 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,13 (s, 2H), 6,50 (dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 1,1 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,93 (ddd, J = 1,1 Hz, 7,3 Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,6 Hz, 7,3 Hz, 1H), 7,25 (ddd, J = 1,6 Hz, 7,4 Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 0,7 Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,7 Hz, 3,7 Hz, 1H), 8,58 (s a, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.

[Ejemplo de Referencia 502]

2-Amino-4-(2-furil)tiazol-5-il 2-metoxibencil cetona (Compuesto 502)

30 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 3,77 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 5,51 (s a, 2H), 6,49 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,82-6,95 (m, 2H), 7,10-7,29 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H). ESIMS m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315.

[Ejemplo de Referencia 503]

2-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-formil-4-(2-furil)tiazol (Compuesto 503)

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,50 (s, 9H), 6,57 (dd, J = 1,8, 3,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 0,8, 3,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,95 (s a, 1H), 10,52 (s, 1H).

[Ejemplo de Referencia 504]

N-[5-Carboxi-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 504)

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

40

[Ejemplo de Referencia 505]***N*-[4-(2-Furil)-5-morfolinocarboniltiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 505)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,59-3,68 (m, 8H), 6,39 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 8,81 (dd, J = 1,6, 4,5 Hz, 2H), 10,82 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M-H]⁻ 383.

[Ejemplo de Referencia 506]***N*-[5-(*N,N*-Dimetilcarbamoil)-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 506)**

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 2,81 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,81 (d, J = 6,1 Hz, 2H). ESIMS m/z: [M-H]⁺ 343.

[Ejemplo de Referencia 507]***N*-[4-(2-Furil)-5-(*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 507)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 3,38 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,40 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H), 8,82 (dd, J = 1,7, 4,6 Hz, 2H).

[Ejemplo de Referencia 508]***N*-[5-Benzoil-4-(2-furil)tiazol-2-il]piridin-4-carboxamida (Compuesto 508)**

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 6,52 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 8,03 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H), 8,84 (dd, J = 1,7, 4,4 Hz, 2H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 376.

[Ejemplo de Referencia 516]**4-(2-Furil)-2-(indol-2-il)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 516)**

Se disolvió 2-bromo-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (100 mg, 0,292 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 558 en 1,4-dioxano (3 ml). A la solución se le añadieron ácido 1*H*-indol-2-borónico (101 mg, 0,627 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,4 mg, 0,0245 mmol) y carbonato sódico (104 mg, 0,982 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar un compuesto del título (17,0 mg, 15 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,78-1,94 (m, 4H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,50 (dd, J = 0,8, 3,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 7,65-7,68 (m, 1H), 9,32 (s a, 1H). ESIMS m/z: [M+H]⁺ 379.

[Ejemplo de Referencia 517]**2-(Benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 517)**

Etapa 1: Se disolvió tetrahidropiran-4-carboxilato de metilo (1,33 ml, 10,0 mmol) en THF (20 ml), se le añadió hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (1,51 g, 15,5 mmol) y después la mezcla se agitó. En una atmósfera de argón, se añadió gota a gota una solución en THF de cloruro de isopropil magnesio (2,0 mol/l; 15,0 ml, 30,0 mmol) a la mezcla de reacción a -30 °C y la mezcla se agitó a -5 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por destilación a presión reducida para dar *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidropiran-4-carboxamida (1,00 g, 58 %).

Punto de ebullición: 125-129 °C / 8,0 hPa, ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,57-1,66 (m, 2H), 1,77-1,93 (m, 2H), 2,85-2,94 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,44 (ddd, J = 2,4, 11,9, 11,9 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,00 (ddd, J = 2,4, 11,9, 11,9 Hz, 2H).

Etapa 2: Se disolvió 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol (167 mg, 0,625 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 562 en THF (5 ml). A la solución se le añadió una solución en *n*-hexano de *n*-butil litio (1,58 mol/l; 1,01 ml, 1,56 mmol) a -78 °C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La solución en THF (1 ml) de *N*-metoxi-*N*-metiltetrahidropiran-4-carboxamida (270 mg, 1,56 mmol) obtenida en la Etapa 1 se añadió gota a gota a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar un compuesto del título (191 mg, 81 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,51-1,67 (m, 4H), 3,21-3,38 (m, 3H), 3,80-3,86 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 380. p.f.: 250-251 °C.

[Ejemplo de Referencia 518]

5 **4-(2-Furil)-2-(imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 518)**

El compuesto del título (71,0 mg, 40 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando 4-(2-furil)-2-(imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)tiazol (125 mg, 0,466 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 478, en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,57-1,91 (m, 4H), 3,26-3,41 (m, 3H), 3,86-3,93 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,41 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 0,8, 1,8 Hz, 1H), 8,07-8,10 (m, 1H), 8,47-8,50 (m, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 381. p.f.: 265-268 °C (desc.).

[Ejemplo de Referencia 519]

15 **4-(2-Furil)-2-(imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 519)**

El compuesto del título (7,00 mg, 4 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando 4-(2-furil)-2-(imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)tiazol (137 mg, 0,511 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 564, en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,89-1,95 (m, 4H), 3,18-3,21 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 4,04-4,11 (m, 2H), 6,61 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 3H), 8,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 9,19 (s, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 381.

[Ejemplo de Referencia 520]

20 **4-(2-Furil)-2-[4-(4-metoxifenil)imidazol-2-il]tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona (Compuesto 520)**

El compuesto del título (113 mg, 84 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando 4-(2-furil)-2-[4-(4-metoxifenil)imidazol-2-il]tiazol (100 mg, 0,309 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 566, en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,53-1,78 (m, 4H), 3,23-3,39 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,86-3,90 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,96-6,99 (m, 2H), 7,42 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 3H), 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H). APCIMS m/z: [M+H]⁺ 436. p.f.: 178-180 °C.

[Ejemplo de Referencia 521]

30 **4-(2-Furil)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol (Compuesto 521)**

El compuesto del título (23,0 mg, 10 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando 2-[4-(2-furil)tiazol-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol (167 mg, 0,615 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 568, en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,84-1,96 (m, 12H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,40-3,49 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 523]

35 **4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)-2-(3,4,6,7-tetrahidrotiopirano[3,4-*d*]imidazol-2-il)tiazol (Compuesto 523)**

El compuesto del título (17,0 mg, 9 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando 2-[4-(2-furil)tiazol-2-il]-3,4,6,7-tetrahidrotiopirano[3,4-*d*]imidazol (133 mg, 0,460 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 569, en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

40 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,72-1,92 (m, 4H), 2,97 (s, 4H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,41-3,49 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,03-4,07 (m, 2H), 6,60 (dd, J = 1,6, 3,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 3,3 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 534]

45 **4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)-2-(2-benzoimidazolil)tiazol (Compuesto 534)**

El compuesto del título (57,0 mg, 27 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 a partir de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol (150 mg, 0,561 mmol), usando N-metoxi-N-metil-piridin-2-carboxamida, en lugar de N-metoxi-N-metil-tetrahidropiran-4-carboxamida.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 6,71 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 8,13-8,20 (m, 2H), 8,78-8,80 (m, 1H), 13,6 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 540]

4-(2-Furil)-5-(piridin-2-ilcarbonil)-2-(3,4,6,7-tetrahidrotiopirano[3,4-d]imidazol-2-il)tiazol (Compuesto 540)

5 El compuesto del título (36,0 mg, 19 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando *N*-metoxi-*N*-metil-piridin-2-carboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-tetrahidropiran-4-carboxamida, y usando 2-[4-(2-furiltiazol-2-il)-3,4,6,7-tetrahidrotiopirano[3,4-d]imidazol (137 mg, 0,473 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 569 en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

10 ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,95 (m, 4H), 3,76-3,78 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 8,21-8,24 (m, 1H), 8,69-8,71 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 551]

4-(2-Furil)-*N*-fenil-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-carboxamida (Compuesto 551)

15 El compuesto del título (18,0 mg, 11 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando 4-(2-furil)-*N*-feniltiazol-2-carboxamida (120 mg, 0,444 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 570, en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,80-1,92 (m, 4H), 3,12-3,23 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 1,8, 3,6 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 2H), 9,12 (s a, 1H).

[Ejemplo de Referencia 552]

4-(2-Furil)-*N*-isobutil-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-carboxamida (Compuesto 552)

20 El compuesto del título (32,0 mg, 12 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando 4-(2-furil)-*N*-isobutiltiazol-2-carboxamida (186 mg, 0,743 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 571, en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,82-2,05 (m, 5H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,29-3,49 (m, 4H), 3,99-4,06 (m, 2H), 6,59 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 0,8, 1,7 Hz, 1H).

25 **[Ejemplo de Referencia 554]**

4-(2-Furil)-*N*-isobutil-5-(piridin-2-ilcarbonil)tiazol-2-carboxamida (Compuesto 554)

30 El compuesto del título (172 mg, 50 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 517 usando *N*-metoxi-*N*-metil-piridin-2-carboxamida en lugar de *N*-metoxi-*N*-metil-tetrahidropiran-4-carboxamida, y usando 4-(2-furil)-*N*-isobutiltiazol-2-carboxamida (241 mg, 0,963 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 571 en lugar de 2-(benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,92-1,97 (m, 1H), 3,29-3,34 (m, 2H), 6,54 (dd, J = 1,7, 3,5 Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,88-7,94 (m, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H), 8,65-8,67 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 555]

2-Amino-5-bromo-4-(2-furil)tiazol (Compuesto a)

35 Etapa 1: Se disolvió 2-acetilfurano (5,10 g, 46,0 mmol) en un disolvente mixto de diclorometano (50 ml) y metanol (50 ml), se le añadió *N,N,N,N*-tetra-*n*-butilamonio tribromuro (22,3 g, 46,0 mmol) y después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y al residuo resultante se le añadió agua, después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (60 ml) y se le añadió tiourea (3,5 g, 46,0 mmol), después la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recogió por filtración y al sólido resultante se le añadieron solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, después la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar 2-amino-4-(2-furil)tiazol (1,53 g, 20 %).

40

45

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 5,17 (s a, 2H), 6,43 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2: Se suspendió 2-amino-4-(2-furil)tiazol (330 mg, 1,99 mmol) obtenido en la Etapa 1 se en cloroformo (4 ml). A la suspensión se le añadió *N*-bromosuccinimida (360 mg, 2,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un compuesto del título (438 mg, 90 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 5,08 (s a, 2H), 6,48 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 556]

N-[5-Bromo-4-(2-furil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto b)

El Compuesto a (12,0 g, 49,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 555, dicarbonato de di-*terc*-butilo (21,3 g, 97,9 mmol), trietilamina (17,1 ml, 122 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,60 g, 4,91 mmol) se disolvieron en DMI (200 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1) para dar un compuesto del título (14,2 g, 84 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,49 (s, 9H), 6,64 (dd, J = 2,0, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 0,7, 2,0 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 557]

2-Amino-4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol (Compuesto c)

Etapa 1: Se disolvieron ácido tetrahidropiran-4-carboxílico (1,00 g, 7,69 mmol), fenol (651 mg, 6,92 mmol) y PyBOP (4,40 g, 8,45 mmol) en DMF (15 ml). A la solución se le añadió trietilamina (2,36 ml, 16,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para dar fenilo tetrahidropiran-4-carboxilato (1,28 g, 81 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,62-1,79 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,89 (tt, J = 4,6, 11,0 Hz, 1H), 3,42 (ddd, J = 2,4, 11,0, 11,0 Hz, 2H), 3,88 (ddd, J = 2,4, 11,0, 11,0 Hz, 2H), 7,09-7,16 (m, 2H), 7,22-7,31 (m, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H).

Etapa 2: El Compuesto b (1,04 g, 3,00 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 556 se disolvió en THF (8 ml). A la solución se le añadió una solución en *n*-hexano de *n*-butil litio (1,58 mol/l; 4,20 ml, 6,61 mmol) a -78 °C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La solución en THF (4 ml) de tetrahidropiran-4-carboxilato de fenilo (620 mg, 3,00 mmol) obtenido en la Etapa 1 se añadió gota a gota a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) para dar *N*-[4-(2-furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (350 mg, 31 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,53 (s, 9H), 1,76-1,94 (m, 4H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 2,7, 11,6, 11,6 Hz, 2H), 4,03 (ddd, J = 2,7, 4,0, 11,6 Hz, 2H), 6,55 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 0,8, 1,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 0,8, 3,5 Hz, 1H), 8,68 (s a, 1H).

Etapa 3: *N*-[4-(2-Furil)-5-(tetrahidropiran-4-ilcarbonil)tiazol-2-il]carbamato de *terc*-butilo (350 mg, 0,93 mmol) obtenido en la Etapa 2 se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadieron acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, después la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4) para dar un compuesto del título (212 mg, 72 %).

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 1,52-1,64 (m, 4H), 2,89-3,03 (m, 1H), 3,24 (ddd, J = 3,8, 11,3, 11,3 Hz, 2H), 3,85 (ddd, J = 2,7, 3,8, 11,3 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 1,9, 3,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,96 (s a, 2H).

[Ejemplo de Referencia 558]

2-Bromo-4-(2-furil)tiazol-5-il tetrahidropiran-4-il cetona

El Compuesto c (163 mg, 0,600 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 557 se disolvió en acetonitrilo (5 ml). A la solución se le añadieron nitrito de isoamilo (0,242 ml, 1,80 mmol) y bromuro de cobre (II) (134 mg, 0,600 mmol) y

la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar un compuesto del título (85,0 mg, 41 %).

5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 1,75-1,92 (m, 4H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,98-4,05 (m, 2H), 6,58 (dd, J = 1,7, 3,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 0,7, 3,6 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 559]

Tiocianato de (2-furoil)metilo

10 Se disolvió 2-acetilfurano (10,0 ml, 100 mmol) en etanol (200 ml). A la solución se le añadió tribromuro de *N,N,N,N*-tetra-*n*-butilamonio (50,6 g, 105 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió tiocianato sódico (8,91 g, 110 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar un compuesto del título (11,2 g, 67 %).

15 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 4,44 (s, 2H), 6,65 (dd, J = 1,6, 3,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 0,7, 3,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 0,7, 1,6 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 560]

2-Bromo-4-(2-furil)tiazol

20 Se disolvió tiocianato de (2-furoil)metilo (896 mg, 5,20 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 559 en acetato de etilo (25 ml). A la solución se le añadió una solución en ácido acético de bromuro de hidrógeno (1,85 ml, 10,4 mmol) a 0 °C en una atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar un compuesto del título (814 mg, 68 %).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,48 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 561]

2-Formil-4-(2-furil)tiazol

30 2-Bromo-4-(2-furil)tiazol (3,00 g, 13,0 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 560 se disolvió en THF (65 ml). A la solución se le añadió una solución en *n*-hexano de *n*-butil litio (1,58 mol/l; 9,11 ml, 14,3 mmol) a -78 °C en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Se le añadió gota a gota DMF (2,02 ml, 26,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1) para dar un compuesto del título (1,49 g, 64 %).

35 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 10,04 (s, 1H).

[Ejemplo de Referencia 562]

2-(Benzoimidazol-2-il)-4-(2-furil)tiazol

40 2-Formil-4-(2-furil)tiazol (116 mg, 0,647 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 561 se disolvió en nitrobenzono (5 ml). A la solución se le añadió *orto*-fenilendiamina (77,0 mg, 0,712 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 95:5) para dar un compuesto del título (81,0 mg, 47 %).

45 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 6,53 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,86-6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,85 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 563]

4-(2-Furil)-2-(imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)tiazol

50 El compuesto del título (148 mg, 49 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 562 a partir de 2-formil-4-(2-furil)tiazol (200 mg, 1,12 mmol), usando 2,3-diaminopiridina en lugar de *orto*-fenilendiamina.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,69 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,07-8,11 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,46-8,48 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 564]

4-(2-Furil)-2-(imidazo[4,5-c]piridin-2-il)tiazol

5 El compuesto del título (137 mg, 46 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 562 a partir de 2-formil-4-(2-furil)tiazol(200 mg, 1,12 mmol), usando 3,4-diaminopiridina en lugar de *orto*-fenilendiamina.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,68 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 9,00-9,01 (m, 1H).

[Ejemplo de Referencia 565]

10 **4-(2-Furil)tiazol-2-tioamida**

El compuesto del título (1,01 g, 48 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 559 a partir de 2-acetilfurano (1,00 ml, 10,0 mmol) usando ácido rubeánico en lugar de tiocianato sódico.

¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 6,64 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 0,7, 1,7 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 10,21 (s a, 2H).

15 **[Ejemplo de Referencia 566]**

4-(2-Furil)-2-[4-(4-metoxifenil)imidazol-2-il]tiazol

4-(2-Furil)tiazol-2-tioamida (210 mg, 1,00 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 565 se disolvió en THF (25 ml). A la solución se le añadió yoduro de metilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió hidrocloreto de 2-amino-4'-metoxiacetofenona (807 mg, 4,00 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 97:3) para dar un compuesto del título (105 mg, 31 %).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, δ ppm): 3,78 (s, 3H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,92-7,02 (m, 2H), 7,73-7,85 (m, 5H).

[Ejemplo de Referencia 567]

4-(2-Furil)tiazol-2-carboxilato de etilo

30 El compuesto del título (2,55 g, 30 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 559 a partir de acetilfurano (3,77 ml, 37,5 mmol), usando tiocianato de etilo en lugar de tiocianato sódico.

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,51 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 6,51 (dd, J = 1,7, 3,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).

[Ejemplo de Referencia 568]

2-[4-(2-Furil)tiazol-2-il]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol

35 Etapa 1: 4-(2-Furil)tiazol-2-carboxilato de etilo (335 mg, 1,50 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 567 se disolvió en metanol. A la solución se le añadieron 4 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de la neutralización con ácido clorhídrico, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 ml) y se le añadieron 2-aminociclohexanol (518 mg, 4,50 mmol), hidrocloreto de EDC (864 mg, 4,50 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (689 mg, 4,50 mmol),
40 después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar 4-(2-furil)-N-(2-hidroxiciclohexil)tiazol-2-carboxamida (413 mg, 94 %). ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,26-1,49 (m, 4H), 1,74-1,81 (m, 2H), 2,04-2,16 (m, 2H),
45 3,48-3,55 (m, 1H), 3,78-4,00 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H).

Etapa 2: Se disolvieron cloruro de oxalilo (0,776 ml, 1,55 mol) y dimetilsulfóxido (0,240 ml, 3,38 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a -60 °C durante 10 minutos. A la solución se le añadió 4-(2-furil)-N-(2-hidroxiciclohexil)tiazol-2-carboxamida (413 mg, 1,41 mmol) obtenida en la Etapa 1 y la mezcla se agitó durante 15
50 minutos. A la mezcla se le añadió trietilamina (0,983 ml, 7,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 10 minutos, después se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar 4-(2-furil)-*N*-(2-oxociclohexil)tiazol-2-carboxamida (339 mg, 83 %). ¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,54-1,96 (m, 4H), 2,16-2,19 (m, 1H), 2,42-2,78 (m, 3H), 4,62-4,72 (m, 1H), 6,52 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 8,12-8,14 (m, 1H).

Etapa 3: 4-(2-Furil)-*N*-(2-oxociclohexil)tiazol-2-carboxamida (239 mg, 0,823 mmol) obtenida en la Etapa 2 y trifluoroacetato de amonio (1,00 g, 7,63 mmol) se agitaron a 140 °C durante 2 horas y se le añadieron agua y acetato de etilo, después la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) para dar un compuesto del título (63,0 mg, 28 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,81-1,86 (m, 4H), 2,57-2,65 (m, 4H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 0,7, 3,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 569]

15 2-[4-(2-Furil)tiazol-2-il]-3,4,6,7-tetrahidropirano[3,4-*d*]imidazol

Etapa 1: Se disolvió 4-oxotiano (2,32 g, 20,0 mmol) en etanol. A la solución se le añadieron clorhidrato de hidroxilamina (2,78 g, 40,0 mmol) y carbonato potásico (5,52 g, 40,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. A la mezcla se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en piridina (20 ml). Se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (6,46 g, 24,0 mmol) a -20 °C y la mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol y a la solución se le añadió una solución en etanol de etóxido potásico (4 mol/l; 15,7 ml, 40,0 mmol) a 0 °C, después la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de agitar la mezcla a 50 °C durante 1 hora más, se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar 3-amino-4,4-dietoxitipirano (2,31 g, 56 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 6H), 1,85-1,98 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,50-2,57 (m, 1H), 2,69-2,84 (m, 1H), 3,14-3,28 (m, 2H), 3,42 (c, J = 7,1 Hz, 4H).

Etapa 2: 4-(2-Furil)tiazol-2-tioamida (210 mg, 1,00 mmol) obtenida en el Ejemplo de Referencia 565 se disolvió en THF (25 ml). A la solución se le añadió yoduro de metilo (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de evaporar el disolvente a presión reducida, se le añadió 3-amino-4,4-dietoxitipirano (821 mg, 4,00 mmol) obtenido en la Etapa 1 y la mezcla se agitó durante una noche a 50 °C. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 2 ml de ácido clorhídrico (6 mol/l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de neutralizar la mezcla de reacción con hidróxido sódico, se le añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 97:3) para dar un compuesto del título (270 mg, 93 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 2,88-3,25 (m, 4H), 3,72-3,90 (m, 2H), 6,48 (dd, J = 1,8, 3,3 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

[Ejemplo de Referencia 570]

4-(2-Furil)-*N*-feniltiazol-2-carboxamida

4-(2-Furil)tiazol-2-carboxilato de etilo (223 mg, 1,00 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 567 se disolvió en metanol. A la solución se le añadieron 2 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico (4 mol/l) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Después de la neutralización con ácido clorhídrico, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 ml). A la solución se le añadieron anilina (0,273 ml, 3,00 mmol), hidrocloreuro de EDC (576 mg, 3,00 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidrato (459 mg, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y los cristales precipitados se recogieron por filtración para dar un compuesto del título (242 mg, 90 %).

¹H RMN (CDCl₃, δ ppm): 6,54 (dd, J = 1,8, 3,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 0,7, 3,5 Hz, 1H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 0,7, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H).

[Ejemplo de Referencia 571]

4-(2-Furil)-N-isobutiltiazol-2-carboxamida

El compuesto del título (537 mg, 96 %) se obtuvo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 570 a partir de 4-(2-furil)tiazol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,24 mmol), usando isobutilamina en lugar de anilina.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , δ ppm): 0,98-1,02 (m, 6H), 1,82-2,04 (m, 1H), 3,29-3,34 (m, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,8, 3,5$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H).

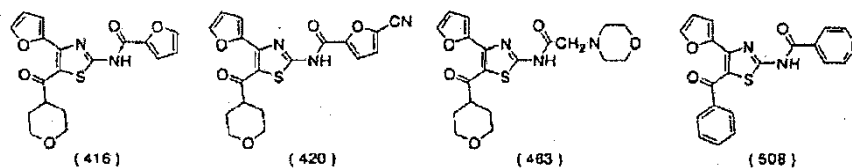
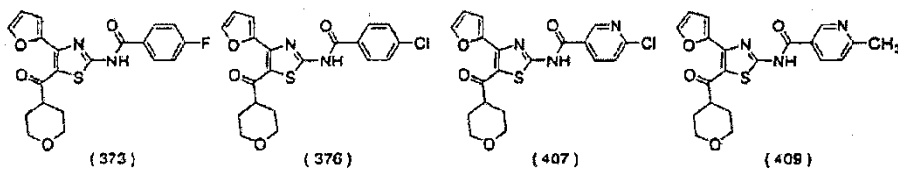
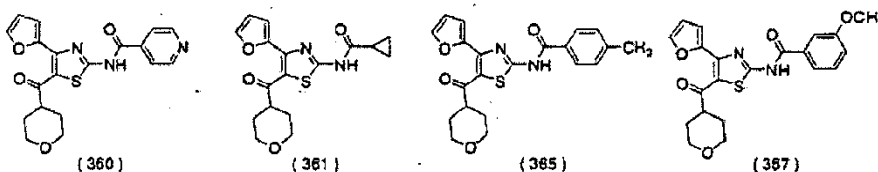
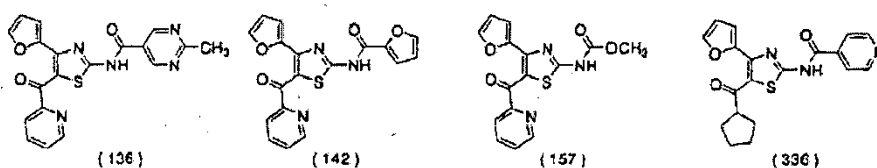
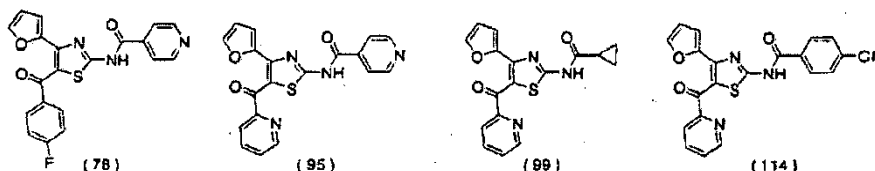
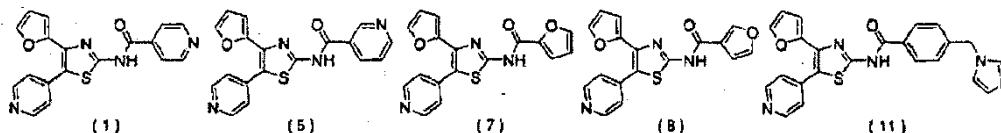
Aplicabilidad industrial

La presente invención puede proporcionar agentes terapéuticos y/o preventivos para un trastorno del sueño que comprenden un derivado de tiazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

10

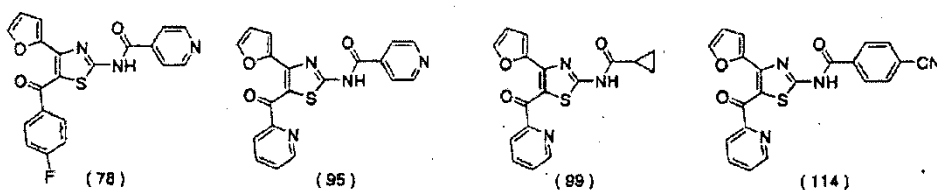
REIVINDICACIONES

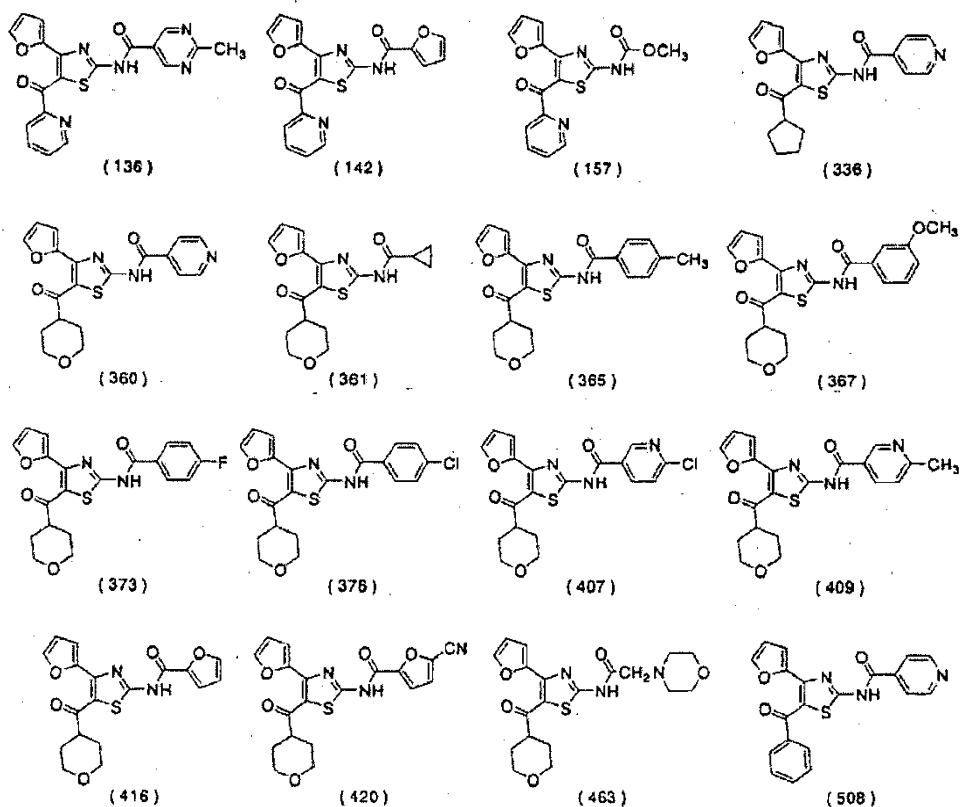
1. Un derivado de tiazol representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (1), (5), (7), (8), (11), (78), (95), (99), (114), (136), (142), (157), (336), (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420), (463) y (508):



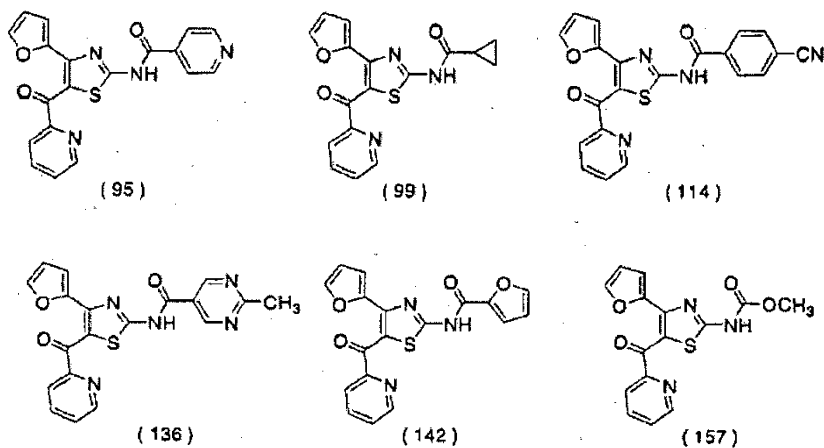
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna.

15 2. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por una cualquiera de las siguientes fórmulas (78), (95), (99), (114), (136), (142), (157), (336), (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420), (463) y (508).



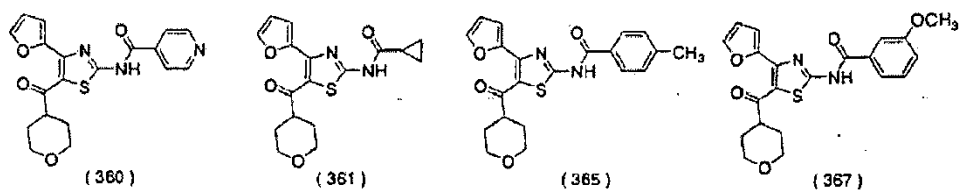


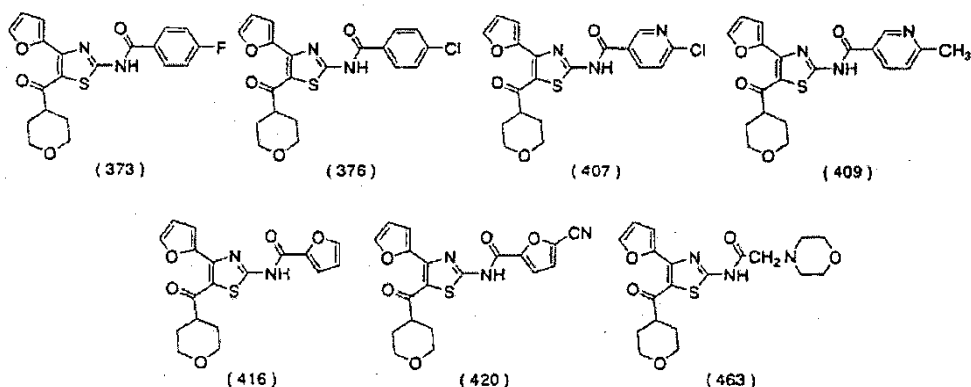
5. 3. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por una cualquiera de las siguientes fórmulas (95), (99), (114), (136), (142) y (157).



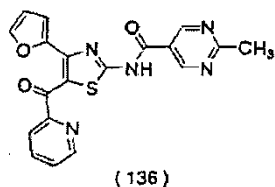
10

4. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por una cualquiera de las siguientes fórmulas (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420) y (463).

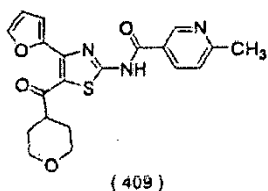




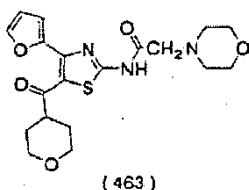
5. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por las siguientes fórmulas (136).



6. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por las siguientes fórmulas (409).



7. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el derivado de tiazol es el que se representa por las siguientes fórmulas (463).



8. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es hipersomnía.

9. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es narcolepsia, hipersomnía recurrente (hipersomnía periódica), hipersomnía idiopática o hipersomnía postraumática.

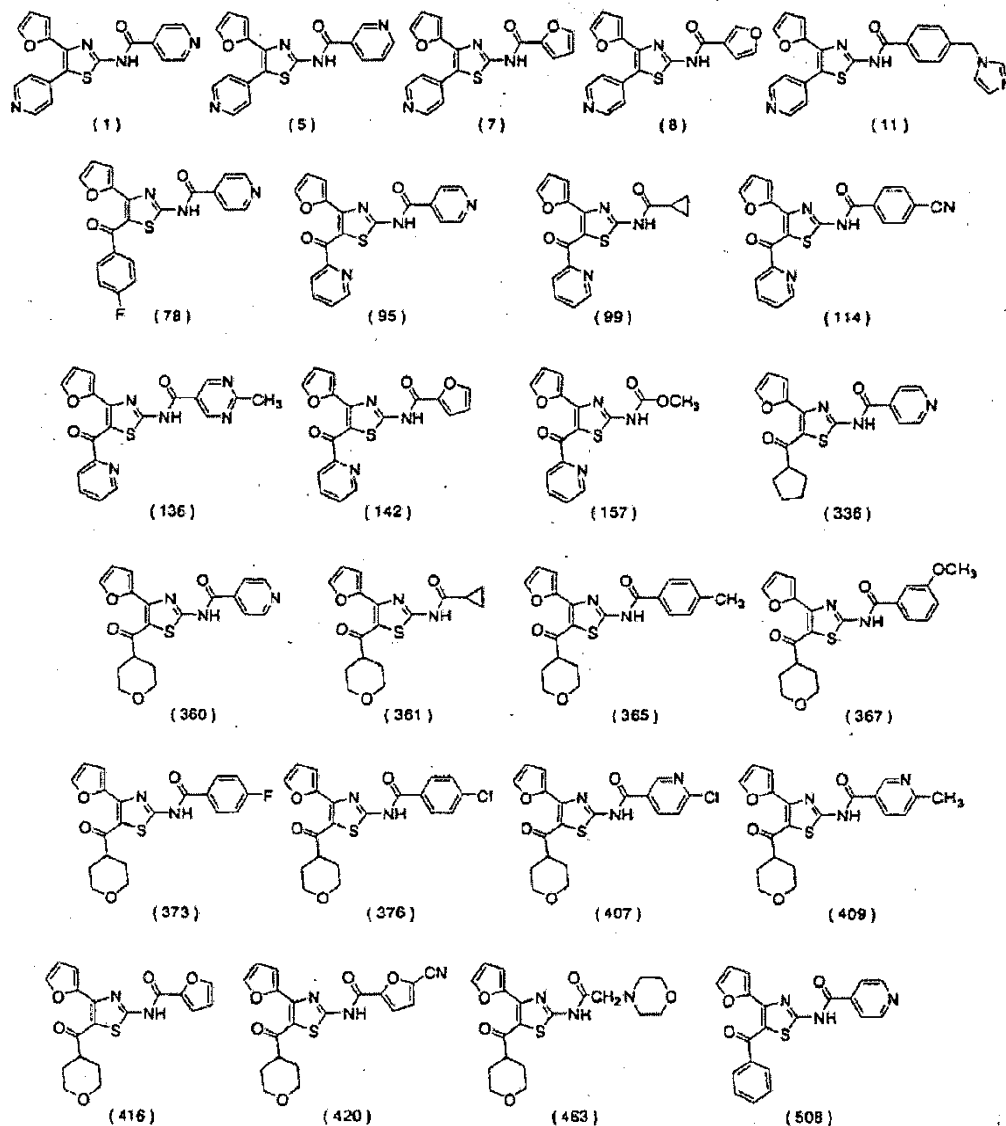
10. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es trastorno del ritmo circadiano del sueño.

11. El derivado de tiazol o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento y/o prevención de hipersomnía y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna de acuerdo con una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el tratamiento y/o prevención de hipersomnias y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es mejorar la somnolencia diurna.

12. Uso del derivado de tiazol representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas (1), (5), (7), (8), (11), (78), (95), (99), (114), (136), (142), (157), (336), (360), (361), (365), (367), (373), (376), (407), (409), (416), (420), (463) y (508):

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico y/o preventivo para la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna.

15

13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es hipersomnia.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es narcolepsia, hipersomnia recurrente (hipersomnia periódica), hipersomnia idiopática o hipersomnia postraumática.

20

15. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna está asociado con trastorno del ritmo circadiano del sueño.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el agente terapéutico y/o preventivo para la hipersomnia y/o un trastorno del sueño acompañado de somnolencia diurna es para mejorar la somnolencia diurna.