

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 203**

51 Int. Cl.:

C07D 235/02 (2006.01)

C07D 269/02 (2006.01)

C07D 277/42 (2006.01)

C07D 277/60 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4168 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2011 E 14153493 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 2730564**

54 Título: **Aminas heterocíclicas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

19.11.2010 US 415685 P

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

13.06.2018

73 Titular/es:

**LIGAND PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
3911 Sorrento Valley Boulevard, Suite 110
San Diego, CA 92121, US**

72 Inventor/es:

**HO, KOC-KAN;
DILLER, DAVID;
LETOURNEAU, JEFFREY J.;
MCGUINNESS, BRIAN F.;
COLE, ANDREW G.;
ROSEN, DAVID;
VAN OEVEREN, CORNELIS A.;
PICKENS, JASON C.;
ZHI, LIN;
SHEN, YIXING y
PEDRAM, BIJAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 672 203 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

Aminas heterocíclicas y usos de las mismas

5 Campo de la invención

Se divulgan compuestos y métodos en los campos de la química y la medicina. Algunas de las realizaciones divulgadas incluyen compuestos, composiciones y métodos de uso de las aminas heterocíclicas. Algunas de las realizaciones divulgadas incluyen aminas heterocíclicas útiles para tratar trastornos inflamatorios.

10

Antecedentes

El reclutamiento de células inmunes a sitios de lesión implica las interacciones concertadas de un gran número de mediadores solubles. Varias citocinas parecen tener un papel en estos procesos, por ejemplo, IL-1 y TNF. Ambas citocinas se derivan de células mononucleares y macrófagos junto con otros tipos de células. Fisiológicamente, producen muchas de las mismas respuestas proinflamatorias, incluyendo fiebre, sueño, anorexia, movilización y activación de leucocitos polimorfonucleares, inducción de enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, aumento en la expresión de moléculas de adhesión, activación de linfocitos B, linfocitos T, y células aniquilantes naturales, y estimulación de la producción de otras citocinas. Otras acciones incluyen una contribución a la degeneración tisular observada en afecciones inflamatorias crónicas, tales como la estimulación de la proliferación de fibroblastos, la inducción de colagenasa, etc. También se han implicado en el proceso de resorción ósea y regulación del tejido adiposo. Por lo tanto, estas citocinas desempeñan un papel clave en un gran número de afecciones patológicas, incluyendo artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, diabetes, obesidad, cáncer, y sepsis.

25

El papel de IL-1 en la inflamación se ha demostrado por la capacidad de la proteína antagonista del receptor de IL-1 altamente específica (IL-1 Ra, o IRAP) para aliviar afecciones inflamatorias. El tratamiento con IL-1 de las células induce la formación de un complejo que consiste en las dos cadenas del receptor de IL-1, IL-1RI e IL-1 RAcP, y el heterodímero resultante recluta una molécula adaptadora designada como MyD88. MyD88 se une a una proteína designada IRAK (Cinasa asociada al receptor de Interleucina-1). IRAK posteriormente se fosforila y se libera del complejo receptor para interactuar con un factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, TRAF6, que transduce la señal a las moléculas efectoras aguas abajo. TRAF6 puede activar la cascada de NIK/IKK cinasa para activar el factor de transcripción NF- κ B. NF- κ B regula una serie de genes que, a su vez, regulan las respuestas inmunes e inflamatorias.

35

Se han identificado cuatro IRAK: IRAK-1, IRAK-2, IRAK-M específica de células monomieloicas, también conocida como IRAK-3 e IRAK-4. Se ha demostrado que las proteínas IRAK desempeñan un papel en la transducción de señales distintas de las que se originan en los receptores de IL-1, incluyendo las señales desencadenadas por la activación de los receptores de IL-18 y los receptores de LPS. Se ha demostrado que la sobreexpresión de IRAK-2 e IRAK-M es capaz de reconstituir la respuesta a IL-1 y LPS en una línea celular deficiente en IRAK. Los documentos WO2008/030579 y WO2008/030584 se refieren a heterociclos condensados para tratar enfermedades mediadas por IRAK.

40

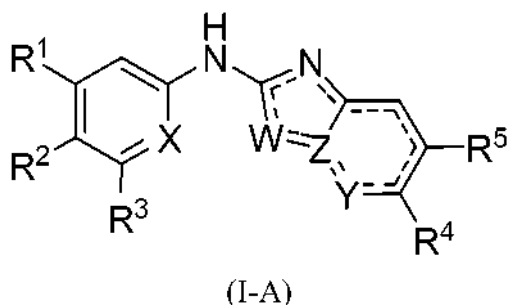
Sumario de la invención

45

Se describen compuestos, composiciones y métodos de uso de las aminas heterocíclicas. Algunas de las realizaciones divulgadas incluyen aminas heterocíclicas útiles para tratar trastornos inflamatorios.

Una realización incluye un compuesto representado por la Fórmula (I-A):

50



o una sal del mismo,
en la que

55

--- es un enlace sencillo o doble;

W se selecciona de S y O;

Y es N o CR⁹;

Z es C;

5 X es N o CR⁵, en la que R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloheteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

10 R¹ se selecciona de halógeno, OR⁶, CN, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, CH₂NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, CONR⁷R⁸, SO₃R⁶, y SO₂NR⁷R⁸;

15 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, OR⁶, NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo no aromático opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, SO₃R⁶, SO₂R⁶ y SO₂NR⁷R⁸;

20 R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloheteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o R⁴ y R⁵ están unidos para formar un anillo no aromático opcionalmente sustituido;

25 cada R⁶ se selecciona independientemente entre un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, y un anillo no aromático opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente condensado con un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, hidrógeno, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;

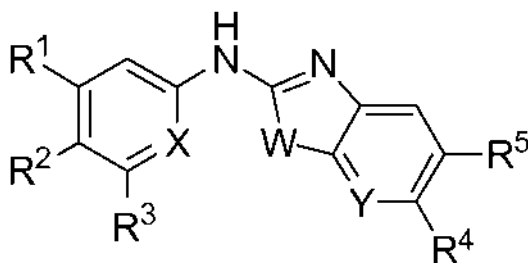
30 cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo no aromático opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente condensado con un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, hidrógeno, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, o R⁷ y R⁸ están unidos para formar un anillo no aromático opcionalmente sustituido;

35 R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, CN, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo no aromático opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, SO₃R⁶, y SO₂NR⁷R⁸;

A es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

40 cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heterohaloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo no aromático, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tioclanato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, =O, =S, amino, y derivados protegidos de grupos amino.

Otra realización incluye un compuesto representado por la Fórmula (III):



(III)

50 o una sal del mismo,

en la que R¹ - R⁵, X, W, e Y son como se han definido anteriormente.

55 En algunas realizaciones, W es S.

En algunas realizaciones, X es N.

En algunas realizaciones, Y es CR⁹.

5 En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, ciano, triazolilo, y oxazolilo.

En algunas realizaciones, Y es N.

10 En algunas realizaciones, R⁴ se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, y alquilo C₁-C₆.

Algunas realizaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Algunas realizaciones permiten un método para tratar un trastorno sensible a la inhibición de la transducción de señal mediada por cinasa asociada al receptor de interleucina 1 que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto proporcionado en el presente documento.

20 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, úlceras corneales, uveítis y enfermedad inflamatoria del intestino.

25 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno de la piel. En algunas realizaciones, el trastorno de la piel se selecciona del grupo que consiste en dermatitis, eosinofilia cutánea, liquen plano, urticaria, psoriasis, prurito, angiodermas, úlceras crónicas de la piel, conjuntivitis, vasculitis y eritemas.

30 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno respiratorio. En algunas realizaciones, el trastorno respiratorio se selecciona del grupo que consiste en asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, poliposis nasal, congestión nasal, pulmón del granjero, pulmón fibroide y tos.

En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en diabetes, obesidad, enfermedad alérgica, cáncer, y sepsis.

35 Algunas realizaciones incluyen el uso de un compuesto proporcionado en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno sensible a la inhibición de la transducción de señal mediada por cinasa asociada al receptor de interleucina 1.

40 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, úlceras corneales, uveítis y enfermedad inflamatoria del intestino.

45 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno de la piel. En algunas realizaciones, el trastorno de la piel se selecciona del grupo que consiste en dermatitis, eosinofilia cutánea, liquen plano, urticaria, psoriasis, prurito, angiodermas, úlceras crónicas de la piel, conjuntivitis, vasculitis y eritemas.

En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno respiratorio. En algunas realizaciones, el trastorno respiratorio se selecciona del grupo que consiste en asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, poliposis nasal, congestión nasal, pulmón del granjero, pulmón fibroide y tos.

50 En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en diabetes, obesidad, enfermedad alérgica, cáncer, y sepsis.

Algunas realizaciones incluyen un compuesto proporcionado en el presente documento para tratar un trastorno sensible a la inhibición de la transducción de señal mediada por cinasa asociada al receptor de interleucina 1.

55 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio. En algunas realizaciones, el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, úlceras corneales, uveítis y enfermedad inflamatoria del intestino.

60 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno de la piel. En algunas realizaciones, el trastorno de la piel se selecciona del grupo que consiste en dermatitis, eosinofilia cutánea, liquen plano, urticaria, psoriasis, prurito, angiodermas, úlceras crónicas de la piel, conjuntivitis, vasculitis y eritemas.

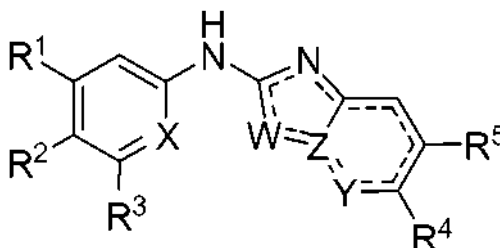
65 En algunas realizaciones, el trastorno es un trastorno respiratorio. En algunas realizaciones, el trastorno respiratorio se selecciona del grupo que consiste en asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, poliposis nasal, congestión nasal, pulmón del granjero, pulmón fibroide y tos.

En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona del grupo que consiste en diabetes, obesidad, enfermedad alérgica, cáncer, y sepsis.

Descripción detallada

5 Se divulgan compuestos y métodos en los campos de la química y la medicina. Algunas de las realizaciones divulgadas incluyen compuestos, composiciones y métodos de uso de las aminas heterocíclicas. Algunas de las realizaciones divulgadas incluyen aminas heterocíclicas útiles para tratar trastornos inflamatorios.

10 Una realización incluye un compuesto representado por la Fórmula (I-A):



(I-A)

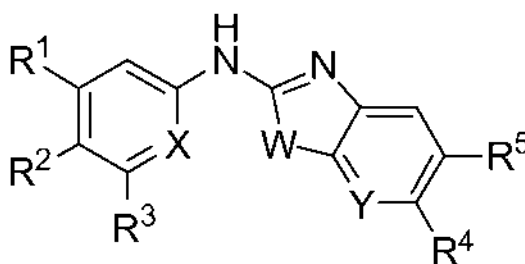
15 o una sal del mismo,
en la que

20 X es N o CR⁵ⁱ, en la que R⁵ⁱ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloheteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, CN, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, CH₂NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, CONR⁷R⁸, SO₃R⁶, y SO₂NR⁷R⁸;

25 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, OR⁶, NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

30 Algunas realizaciones incluyen un compuesto representado por la Fórmula (III):



(III)

35 o una sal del mismo,
en la que

40 X es N o CR⁵ⁱ, en la que R⁵ⁱ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloheteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, CN, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, CH₂NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, CONR⁷R⁸, SO₃R⁶, y SO₂NR⁷R⁸;

R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, OR^6 , NR^7R^8 , un alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alqueno C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un alquino C_1-C_6 opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido.

5 En algunas realizaciones, W es S.

En algunas realizaciones, X es N.

En algunas realizaciones, Y es CR^9 .

10

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, ciano, triazolilo, y oxazolilo.

En algunas realizaciones, Y es N.

15 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, y alquilo C_1-C_6 .

Definiciones

20 A menos que se proporcionen definiciones específicas, las nomenclaturas utilizadas en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica descritas en el presente documento son las conocidas en la técnica. Los símbolos químicos estándar se usan indistintamente con los nombres completos representados por dichos símbolos. Por lo tanto, por ejemplo, se entenderá que los términos "hidrógeno" y "H" tienen un significado idéntico. Las técnicas estándar pueden usarse para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y administración, y tratamiento de pacientes. Se pueden usar técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y las técnicas de purificación se pueden realizar, por ejemplo, usando kits de acuerdo con las especificaciones del fabricante o como se realiza comúnmente en la técnica o como se describe en el presente documento. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden realizarse generalmente de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)).

35 El término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado. Un alquilo puede ser un "alquilo saturado", lo que significa que no contiene ningún grupo alqueno o alquino. Un grupo alquilo puede ser un "alquilo insaturado", lo que significa que comprende al menos un grupo alqueno o alquino. Un alquilo, tanto saturado como insaturado, puede ser de cadena ramificada o lineal. Los alquilos pueden ser cíclicos o no cíclicos. Los alquilos cíclicos pueden incluir sistemas multicíclicos que incluyen anillos de alquilo condensados. Los alquilos pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los alquilos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

45 En determinadas realizaciones, un alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono (cuando aparece en el presente documento, un intervalo numérico, tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; *por ejemplo*, "1 a 20 átomos de carbono" significa que un grupo alquilo puede comprender solamente 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta, e incluido, 20 átomos de carbono, aunque el término "alquilo" también incluye casos donde no se designa un intervalo numérico de átomos de carbono).

50 El término "alquilo inferior" se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 5 átomos de carbono. El término "alquilo medio" se refiere a un alquilo que comprende de 5 a 10 átomos de carbono. Un alquilo puede designarse como "alquilo C_1-C_4 " o designaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, "alquilo C_1-C_4 " indica un alquilo que tiene uno, dos, tres, o cuatro átomos de carbono, por ejemplo, el alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo.

55 El término "alqueno" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono, incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, etenilo, propenilo, y butenilo.

60 El término "alquino" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono, incluyendo, a modo de ejemplo no limitante, etinilo, propinilo, y butinilo.

65 El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo en que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno. En algunas de las realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno, los átomos de halógeno son iguales entre sí. En algunas de estas realizaciones, los átomos de halógeno no son iguales entre sí.

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático ramificado o no ramificado que comprende uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, o NH. Los ejemplos de heteroalquilos incluyen, pero sin limitación, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2-$, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $\text{CH}_3\text{NHCH}_2-$, y similares.

5 El término "alcoxi de cadena lineal" se refiere a un grupo que comprende la fórmula: $-(\text{CH}_2)_p\text{O}-$, en la que p es cualquier número entero. El alcoxi de cadena lineal no incluye grupos alcoxi sustituidos o sin sustituir.

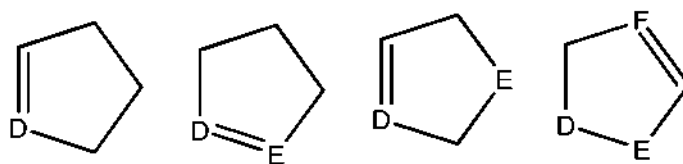
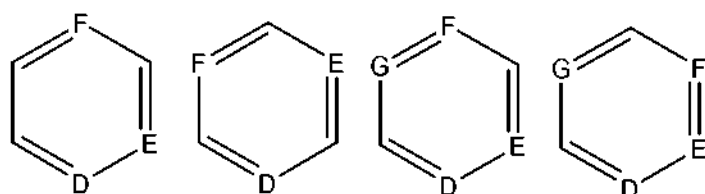
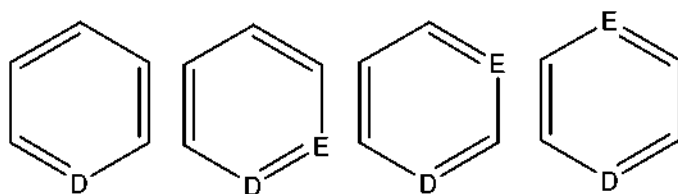
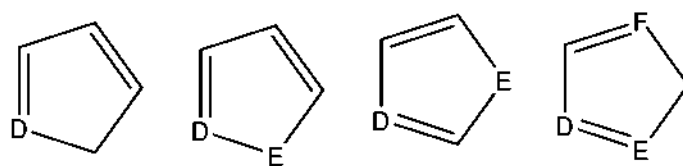
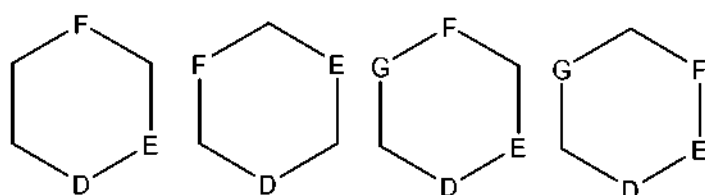
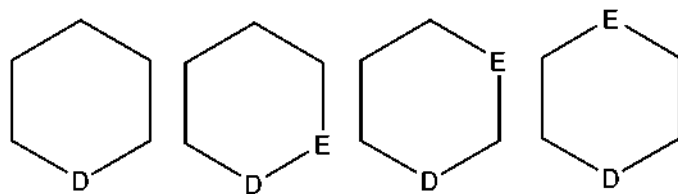
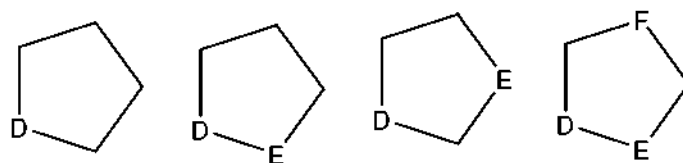
10 El término "alcoxi-heteroalquilo de cadena no lineal" se refiere a cualquier heteroalquilo que no sea un alcoxi heteroalquilo de cadena lineal. Por lo tanto, por ejemplo, los alcoxi heteroalquilos de cadena no lineal incluyen, pero sin limitación: 2,2-isopropiloxi; 1,2-propiloxi; 1,1-etiloxi; metilamino; etilamino; propilamino; metilpirrolidino; y metilpiperidino.

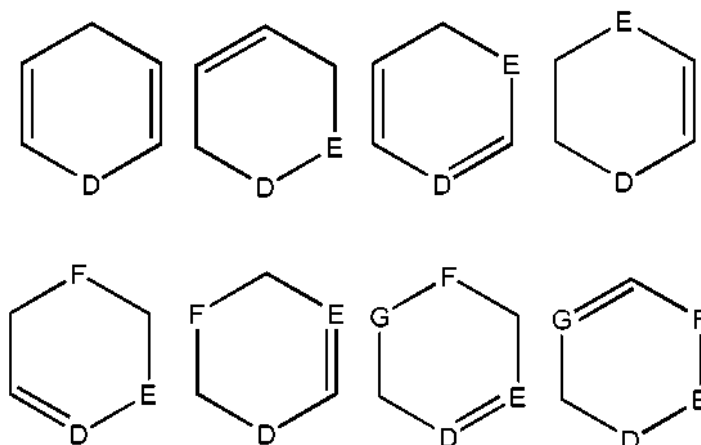
15 El término "heterohaloalquilo" se refiere a un heteroalquilo en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno.

20 El término "carbociclo" se refiere a un grupo que comprende un anillo covalentemente cerrado, en el que cada uno de los átomos que forma y/o comprende el anillo es un átomo de carbono. Los anillos carbocíclicos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los carbociclos pueden estar sustituidos opcionalmente.

25 El término "heterociclo" se refiere a un grupo que comprende un anillo covalentemente cerrado, en el que al menos un átomo que forma y/o comprende el anillo es un heteroátomo. Los anillos heterocíclicos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. Cualquier número de estos átomos puede ser un heteroátomo (es decir, un anillo heterocíclico puede comprender uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve heteroátomos). En los anillos heterocíclicos que comprenden dos o más heteroátomos, estos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar sustituidos opcionalmente. La unión a un heterociclo puede ser en un heteroátomo o mediante un átomo de carbono. Por ejemplo, la unión para los derivados benzo-condensados, puede ser a través de un carbono del anillo bencenoide. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

30





en los que D, E, F, y G representan independientemente un heteroátomo. Cada uno de D, E, F, y G pueden ser iguales o diferentes entre sí.

5 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos, típicamente, se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno, y fósforo, pero los heteroátomos no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos pueden ser todos iguales entre sí, o algunos o cada uno de los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes entre sí.

10 El término "aromático" se refiere a un grupo que comprende un anillo cerrado covalentemente que tiene un sistema de electrones π deslocalizado. Los anillos aromáticos pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. Los aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos aromáticos incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, tetralinilo, fluorenilo, indenilo, e indanilo. El término aromático incluye, por ejemplo, grupos benzenoides, conectados a través de uno de los átomos de carbono que forman el anillo, y que llevan opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de un arilo, un heteroarilo, un cicloalquilo, un anillo no aromático, un halo, un hidroxilo, un amino, un ciano, un nitro, un alquilamido, un acilo, un alcoxi C_{1-6} , un alquilo C_{1-6} , un hidroxialquilo C_{1-6} , un amino alquilo C_{1-6} , un alquil amino C_{1-6} , un alquilsulfenilo, un alquilsulfenilo, un alquilsulfonilo, un sulfamoilo, o un trifluorometilo. En determinadas realizaciones, un grupo aromático está sustituido en una o más de las posiciones para, meta y/u orto. Los ejemplos de grupos aromáticos que comprenden sustituciones incluyen, pero sin limitación, fenilo, 3-halofenilo, 4-halofenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, dimetilfenilo, naftilo, hidroxinaftilo, hidroximetilfenilo, (trifluorometil)fenilo, alcoxifenilo, 4-morfolin-4-ilfenilo, 4-pirrolidin-1-ilfenilo, 4-pirazolilfenilo, 4-triazolilfenilo, y 4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilo.

25 El término "arilo" se refiere a un grupo aromático en que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático en el que al menos un átomo que forma el anillo aromático es un heteroátomo. Los anillos de heteroarilo pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, grupos heterocíclicos aromáticos C_{3-8} que comprenden un átomo de oxígeno o azufre o hasta cuatro átomos de nitrógeno, o una combinación de un átomo de oxígeno o azufre y hasta dos átomos de nitrógeno, y sus derivados sustituidos, así como benzo y pirido-condensados, por ejemplo, conectados a través de uno de los átomos de carbono formadores de anillos. En determinadas realizaciones, los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilamido, acilo, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , -hidroxialquilo C_{1-6} , -aminoalquilo C_{1-6} , -alquilamino C_{1-6} , alquilsulfenilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, sulfamoilo, o trifluorometilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, derivados sin sustituir y mono- o di-sustituidos de furano, benzofurano, tiofeno, benzotiofeno, pirrol, piridina, indol, oxazol, benzoxazol, isoxazol, benzoisoxazol, tiazol, benzotiazol, isotiazol, imidazol, benzoimidazol, pirazol, indazol, tetrazol, quinolina, isoquinolina, piridazina, pirimidina, purina, pirazina, furazano, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, triazol, benzotriazol, pteridina, fenoxazol, oxadiazol, benzopirazol, quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, y quinoxalina. En algunas realizaciones, los sustituyentes son halo, hidroxilo, ciano, O-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , y amino-alquilo C_{1-6} .

50 El término "anillo no aromático" se refiere a un grupo que comprende un anillo cerrado covalentemente que no tiene un sistema de π electrones deslocalizado en su principio y/o tautómero predominante.

- 5 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo que comprende un anillo no aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de cicloalquilo pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los cicloalquilos pueden incluir sistemas multicíclicos (por ejemplo, sistemas anulares condensados). Los cicloalquilos pueden estar opcionalmente sustituidos. En determinadas realizaciones, un cicloalquilo comprende uno o más enlaces insaturados. Los ejemplos de cicloalquilos incluyen, pero sin limitación, ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, cicloheptano, y ciclohepteno.
- 10 El término "anillo no aromático" se refiere a un grupo que comprende un resto de anillo no aromático en el que los átomos que forman y/o comprenden el anillo incluyen carbono y/o heteroátomos. Cuando se incluyen heteroátomos en el anillo, uno o más de dichos heteroátomos pueden estar presentes. Los anillos no aromáticos también incluyen opcionalmente uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo como parte del anillo. Los anillos no aromáticos pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos. Los anillos no aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de anillos no aromáticos incluyen, pero sin limitación, cicloalquilos (incluyendo, pero sin limitación ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclopentadieno, ciclohexano, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, 1,4-ciclohexadieno, cicloheptano, y ciclohepteno), lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidias cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidrotiopirano, 4*H*-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiana, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2*H*-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, Imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, y 1,3-oxatiolano.
- 20 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo que comprende un grupo arilo unido a un grupo alquilo.
- 25 El término "anillo" se refiere a cualquier estructura cerrada covalentemente. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilos), heterociclos (por ejemplo, heteroarilo y anillos heterocíclicos no aromáticos), aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos), y anillos no aromáticos. Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden formar parte de un sistema anular.
- 30 El término "sistema anular" se refiere a un anillo sencillo o dos o más anillos, en donde, si dos o más anillos están presentes, los dos o más de los anillos están condensados. El término "condensado" se refiere a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.
- 35 El sustituyente "R" que aparece solo y sin una designación numérica se refiere a un sustituyente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono en el anillo) y un anillo no aromático (unido a través de un carbono en el anillo).
- 40 El término "O-carboxi" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $RC(=O)O-$.
- El término "C-carboxi" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-C(=O)OR$.
- El término "acetilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-C(=O)CH_3$.
- 45 El término "trihalometanosulfonilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $X_3CS(=O)_2-$ donde X es a halógeno.
- El término "ciano" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-CN$.
- El término "isocianato" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-NCO$.
- 50 El término "tiocianato" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-CNS$.
- El término "isotiocianato" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-NCS$.
- 55 El término "sulfonilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-S(=O)-R$.
- El término "S-sulfonamido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-S(=O)_2NR$.
- El término "N-sulfonamido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $RS(=O)_2NH-$.
- 60 El término "trihalometanosulfonamido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $X_3CS(=O)_2NR-$.
- El término "O-carbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-OC(=O)-NR$.
- 65 El término "N-carbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $ROC(=O)NH-$.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{OC}(=\text{S})-\text{NR}$.

El término "N-tiocarbamilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$.

5 El término "C-amido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_2$.

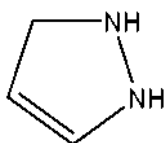
El término "N-amido" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}-$.

10 El término "oxo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $=\text{O}$.

El término "carbonilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$.

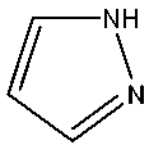
El término "tiocarbonilo" se refiere al grupo que consiste en la fórmula $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$.

15 El término "dihidropirazolileno" se refiere a un di-radical de un anillo de dihidropirazol opcionalmente sustituido, en el que el anillo de dihidropirazol tiene la estructura:



20 y en el que los dos radicales pueden estar en cualquier posición en el anillo.

El término "pirazolilo" se refiere a un radical de un anillo de pirazol, en el que el anillo de pirazol tiene la estructura:



25 y en el que el radical puede estar en cualquier posición en el anillo.

30 El término "éster" se refiere a un resto químico con fórmula $-(\text{R})_n-\text{COOR}'$, donde R y R' se seleccionan independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono en el anillo) y un anillo no aromático (unido a través de un carbono en el anillo), donde n es 0 o 1.

35 El término "amida" se refiere a un resto químico con la fórmula $-(\text{R})_n-\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$ o $-(\text{R})_n-\text{NHC}(\text{O})\text{R}'$, donde R y R' se seleccionan independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono en el anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono en el anillo), donde n es 0 o 1. En determinadas realizaciones, una amida puede ser un aminoácido o formar parte de un péptido.

40 Los términos "amina", "hidroxi", y "carboxilo" incluyen dichos grupos que se han esterificado o amidado. Los procedimientos y grupos específicos utilizados para lograr la esterificación y la amidación son conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.

45 A menos que se indique otra cosa, el término "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo en el que ninguno, uno, o más de uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por uno o más grupos individual e independientemente seleccionados de: alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, heterohaloalquilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo no aromático, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxilo, O-carboxilo, isocianato, tioclanato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, oxo, y amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de grupos amino. Dichos derivados protectores (y grupos protectores que pueden formar dichos derivados protectores) se conocen por el experto en la técnica y pueden encontrarse en referencias tal como Greene y Wuts, anteriormente. En realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos, los grupos de sustituyentes pueden formar juntos un anillo.

55 A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

El término "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de otro compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo de uso común para mejorar la incorporación de ciertos compuestos orgánicos en células o tejidos.

5 El término "agente farmacéutico" se refiere a un compuesto químico o composición capaz de inducir un efecto terapéutico deseado en un paciente. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico comprende un agente activo, que es el agente que induce el efecto terapéutico deseado. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico comprende ingredientes inactivos tales como vehículos, excipientes, y similares.

10 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico suficiente para lograr un efecto terapéutico deseado.

15 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no anula significativamente la actividad biológica, una actividad farmacológica y/u otras propiedades del compuesto cuando el compuesto formulado se administra a un paciente. En determinadas realizaciones, una formulación farmacéuticamente aceptable no causa irritación significativa a un paciente.

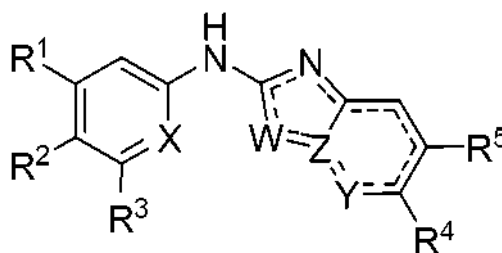
20 El término "coadministrar" se refiere a administrar más de un agente farmacéutico a un paciente. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran juntos en una sola unidad de dosificación. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran por separado. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran al mismo tiempo. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos coadministrados se administran en momentos diferentes.

25 El término "paciente" incluye sujetos humanos y animales.

30 El término "sustancialmente puro" significa que una especie objeto (por ejemplo, compuesto) es la especie predominante presente (es decir, sobre una base molar es más abundante que cualquier otra especie individual en la composición). En determinadas realizaciones, una fracción sustancialmente purificada es una composición en la que la especie objeto comprende al menos aproximadamente el 50 por ciento (sobre una base molar) de todas las especies presentes. En determinadas realizaciones, una composición sustancialmente pura comprenderá más de aproximadamente el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o el 99 % de todas las especies presentes en la composición. En determinadas realizaciones, la especie objeto se purifica a homogeneidad esencial (las especies contaminantes no pueden detectarse en la composición mediante métodos de detección convencionales) en donde la composición consiste esencialmente en una única especie.

35 Determinados compuestos

Una realización incluye un compuesto representado por la Fórmula (I-A):



40 (I-A)

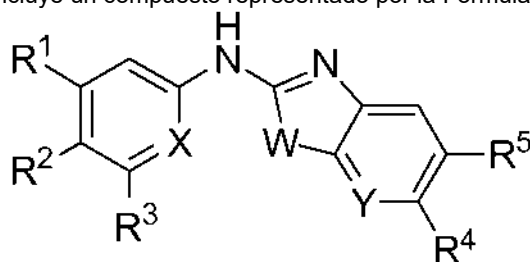
o una sal del mismo,
en la que

45 X es N o CR⁵, en la que R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloheteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

50 R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, CN, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, CH₂NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, CONR⁷R⁸, SO₃R⁶, y SO₂NR⁷R⁸;

55 R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, OR⁶, NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

Otra realización de la invención incluye un compuesto representado por la Fórmula (III):



(III)

o una sal del mismo.

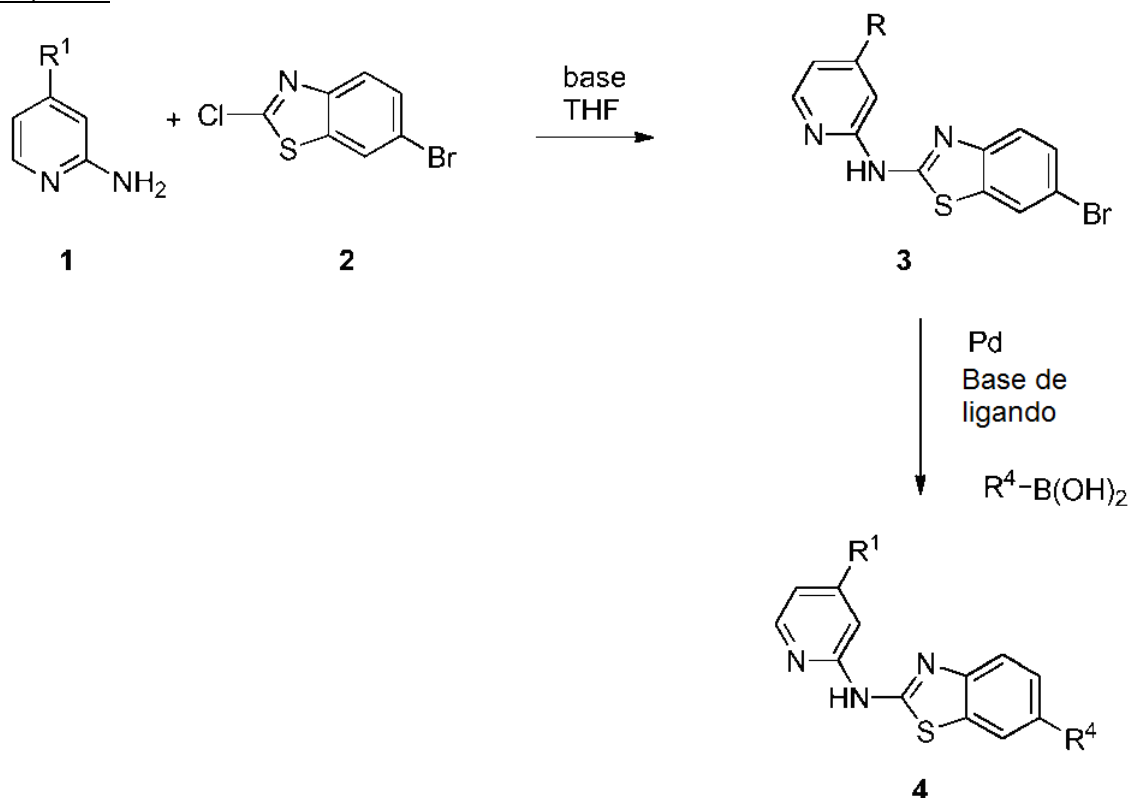
5 En algunas realizaciones, si R^4 es un radical pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o imidazoilo en compuestos de Fórmula (III), el radical pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, o imidazoilo no está sustituido con grupos arilo o heteroarilo.

10 En algunas realizaciones específicas, si R^4 es un radical pirazolilo en compuestos de Fórmula (III), el pirazolilo no está sustituido con grupos arilo o heteroarilo.

Determinados métodos sintéticos

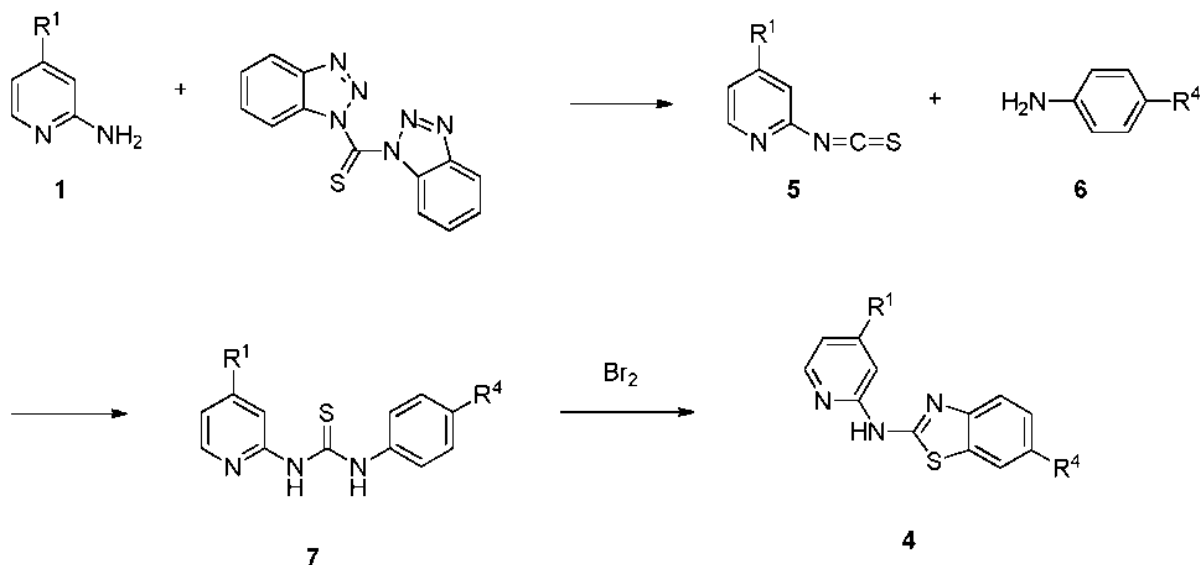
15 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los siguientes Esquemas.

Esquema I



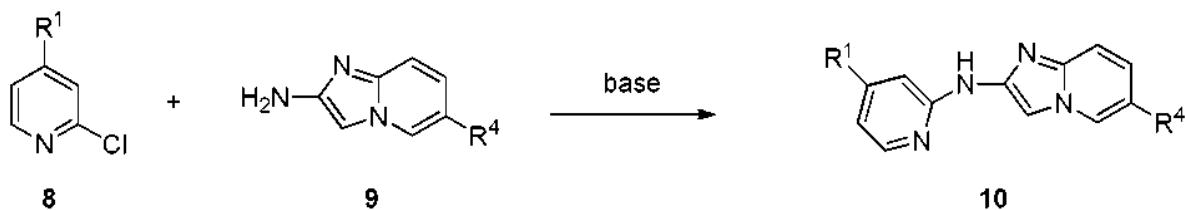
20 El Esquema I describe la síntesis de benzotiazoles sustituidos con aminopiridina. Una aminopiridina 1 se trata con una base tal como NaH, y se hace reaccionar con 6-bromo-2-clorobenzotiazol 2 para proporcionar los compuestos de estructura 3. El acoplamiento catalizado por paladio de la estructura 3 con un ácido borónico proporciona los compuestos de estructura 4.

Esquema II



5 El Esquema II describe la síntesis de benzotiazoles sustituidos con aminopiridina. La aminopiridina 1 se convierte en un isotiocianato 5 y se hace reaccionar con una anilina 6, para dar una tiourea 7. La tiourea se cicla de forma oxidativa con, por ejemplo, bromo para dar el benzotiazol 4.

Esquema III



10 El Esquema III describe la síntesis de imidazopiridinas sustituidas con aminopiridina 10. Una 2-halopiridina, tal como el compuesto 8, se acopla con una aminoimidazopiridina, tal como 9, bajo la influencia de un catalizador de paladio y una base para formar los productos 10.

15 Un experto en la técnica reconocerá que pueden usarse esquemas sintéticos análogos para sintetizar compuestos similares. Un experto reconocerá que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando otros esquemas de síntesis. En determinadas realizaciones, la invención proporciona una sal correspondiente a cualquiera de los compuestos proporcionados en el presente documento.

20 Determinados agentes farmacéuticos

Algunas realizaciones incluyen agentes farmacéuticos. En algunas realizaciones, un agente farmacéutico puede incluir un compuesto y/o una composición proporcionada en el presente documento y un vehículo farmacéutico. En determinadas realizaciones, al menos un compuesto de Fórmula (I-A) o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o combinado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, forma un agente farmacéutico. Las técnicas para la formulación y administración de compuestos de las presentes realizaciones pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Publishing Co., Easton, PA, 18ª Edición, 1990.

30 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se prepara usando técnicas conocidas, incluyendo, pero sin limitación, mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o procesos de preparación de comprimidos.

35 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones es un líquido (por ejemplo, una suspensión, elixir y/o solución). En algunas de estas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico líquido que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones usando ingredientes conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, agentes conservantes y colorantes.

- 5 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones es un sólido (por ejemplo, un polvo, comprimido, y/o cápsula). En algunas de estas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico sólido que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones usando ingredientes conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes de desintegración.
- 10 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se formula como una preparación de depósito. Ciertas preparaciones de depósito de este tipo son típicamente de acción más prolongada que las preparaciones sin depósito. En determinadas realizaciones, dichas preparaciones se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. En determinadas realizaciones, las preparaciones de depósito se preparan usando materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.
- 15 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un sistema de administración. Los ejemplos de sistemas de administración incluyen, pero sin limitación, liposomas y emulsiones. Ciertos sistemas de administración son útiles para preparar ciertos agentes farmacéuticos que incluyen aquellos que comprenden compuestos hidrófobos. En determinadas realizaciones, se usan ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido.
- 20 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende una o más moléculas de administración específicas de tejido diseñadas para liberar el agente farmacéutico a tejidos o tipos de células específicos. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, los agentes farmacéuticos incluyen liposomas recubiertos con un anticuerpo específico de tejido.
- 25 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un sistema de codisolvente. Algunos de estos sistemas de disolvente comprenden, por ejemplo, alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible en agua y una fase acuosa. En determinadas realizaciones, dichos sistemas de codisolvente se usan para compuestos hidrófobos. Un ejemplo no limitativo de dicho sistema de codisolvente es el sistema de codisolvente VPD, que es una solución de etanol absoluto que comprende el 3 % p/v de alcohol bencílico, 8 % p/v del tensioactivo no polar Polysorbate 80™ y polietilenglicol 300 al 65 % p/v. Las proporciones de tales sistemas de codisolvente pueden variarse considerablemente sin alterar significativamente sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes de codisolvente puede variarse: por ejemplo, pueden usarse otros tensioactivos en lugar de Polysorbate 80™; el tamaño de la fracción de polietilenglicol puede variarse; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, *por ejemplo*, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.
- 30 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un sistema de liberación sostenida. Un ejemplo no limitante de tal sistema de liberación sostenida es una matriz semipermeable de polímeros hidrófobos sólidos. En determinadas realizaciones, los sistemas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar compuestos durante un período de horas, días, semanas o meses.
- 35 Ciertos compuestos usados en el agente farmacéutico de las presentes realizaciones se pueden proporcionar como sales farmacéuticamente aceptables con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles se pueden formar con muchos ácidos, incluyendo, pero sin limitación clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc.
- 40 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones comprende un principio activo en una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está dentro de la capacidad de los expertos en la técnica.
- 45 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones es útil para tratar una afección o trastorno en un mamífero, tal como un ser humano. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero sin limitación, oral, rectal, transmucosal, intestinal, enteral, tópica, supositorio, a través de inhalación, intratecal, intraventricular, intraperitoneal, intranasal, intraocular y parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intramedular, y subcutánea). En determinadas realizaciones, los intratecales farmacéuticos se administran para lograr exposiciones locales en lugar de sistémicas. Por ejemplo, los agentes farmacéuticos se pueden inyectar directamente en el área del efecto deseado (por ejemplo, en el área renal o cardíaca).
- 50 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende uno o más compuestos de las presentes realizaciones se administra en forma de una unidad de dosificación (por ejemplo, comprimido, cápsula, bolo, etc.).
- 55
- 60
- 65

En determinadas realizaciones, dichas unidades de dosificación comprenden un compuesto o composición proporcionado en el presente documento, tal como un compuesto o composición que comprende la Fórmula (I-A) o (III) en una dosis de aproximadamente 1 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, y de aproximadamente 2 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 10 µg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos se administran según sea necesario, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, o cuatro o más veces al día. Los expertos en la técnica reconocen que la dosis, frecuencia y duración particulares de administración dependen de varios factores, incluyendo, sin limitación, la actividad biológica deseada, la condición del paciente y la tolerancia para el agente farmacéutico.

En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico que comprende un compuesto de las presentes realizaciones se prepara para la administración oral. En algunas de estas realizaciones, se formula un agente farmacéutico combinando uno o más compuestos de las presentes realizaciones con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunos de dichos vehículos permiten que los compuestos de las presentes realizaciones se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones acuosas, suspensiones y similares, para su ingestión oral por un paciente. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos para su uso oral se obtienen mezclando uno o más compuestos de las presentes realizaciones y uno o más excipientes sólidos. Los excipientes adecuados incluyen, pero sin limitación, cargas, tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). En determinadas realizaciones, tal mezcla se tritura opcionalmente y opcionalmente se añaden auxiliares. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos se forman para obtener comprimidos o núcleos de grageas. En determinadas realizaciones, se añaden agentes disgregantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal de los mismos, tal como alginato sódico).

En determinadas realizaciones, los núcleos de gragea se proporcionan con revestimientos. En algunas de dichas realizaciones, se pueden usar soluciones concentradas de azúcar, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a comprimidos o revestimientos de grageas.

En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos para administración oral son cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina. Algunas de tales cápsulas de ajuste a presión comprenden uno o más compuestos de las presentes realizaciones en mezcla con una o más cargas tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos para administración oral son cápsulas blandas, selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En determinadas cápsulas blandas, uno o más compuestos de las presentes realizaciones se disuelven o se suspenden en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes.

En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos se preparan para administración bucal. Algunos de tales agentes farmacéuticos son comprimidos o pastillas que se formulan de manera convencional.

En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para administración mediante inyección (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular, etc.). En algunas de estas realizaciones, un agente farmacéutico comprende un vehículo y está formulado en una solución acuosa, tal como agua o tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En determinadas realizaciones, se incluyen otros ingredientes (por ejemplo, ingredientes que ayudan a la solubilidad o sirven como conservantes). En determinadas realizaciones, las suspensiones inyectables se preparan usando vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión, y similares. Ciertos agentes farmacéuticos para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis. Ciertos agentes farmacéuticos para inyección son suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Ciertos disolventes adecuados para su uso en agentes farmacéuticos para inyección incluyen, pero sin limitación, disolventes lipófilos y aceites grasos, tales como aceite de sésamo, ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, y liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, dichas suspensiones también pueden contener estabilizantes o agentes adecuados para aumentar la solubilidad de los compuestos y permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para administración transmucosal. En algunas de tales realizaciones, se usan penetrantes apropiados para la barrera a permear en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

- 5 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para administración mediante inhalación. Algunos de tales agentes farmacéuticos para inhalación se preparan en forma de una pulverización en aerosol en un paquete presurizado o un nebulizador. Algunos de tales agentes farmacéuticos comprenden un propulsor, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En ciertas realizaciones que usan un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar con una válvula que administra una cantidad medida. En determinadas realizaciones, pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador. Algunas de dichas formulaciones comprenden una mezcla en polvo de un compuesto de las presentes realizaciones y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.
- 10 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para administración rectal, tal como supositorios o enema de retención. Algunos de tales agentes farmacéuticos comprenden ingredientes conocidos, tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.
- 15 En determinadas realizaciones, se prepara un agente farmacéutico para administración tópica. Algunos de tales agentes farmacéuticos comprenden bases hidratantes blandas, tales como ungüentos o cremas. Las bases de ungüento ejemplares adecuadas incluyen, pero sin limitación, vaselina, vaselina más siliconas volátiles, lanolina y emulsiones de agua en aceite tales como Eucerin™, disponible en Beiersdorf (Cincinnati, Ohio). Las bases de crema ejemplares adecuadas incluyen, pero sin limitación, Nivea™ Cream, disponible en Beiersdorf (Cincinnati, Ohio), crema fría (USP), Purpose Cream™, disponible en Johnson & Johnson (New Brunswick, Nueva Jersey), ungüento hidrófilo (USP) y Lubriderm™, disponible en Pfizer (Morris Plains, Nueva Jersey).
- 20 En determinadas realizaciones, la formulación, vía de administración y dosificación para un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se pueden elegir a la vista de la condición de un paciente particular. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico se administra como una dosis única. En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico se administra como una serie de dos o más dosis administradas durante uno o más días.
- 25 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se administra a un paciente entre aproximadamente el 0,1 % y el 500 %, el 5 % y el 200 %, el 10 % y el 100 %, el 15 % y el 85 %, el 25 % y el 75 %, o el 40 % y el 60 % de una dosificación humana establecida. Cuando no se establece una dosificación en seres humanos, se puede deducir una dosificación humana adecuada de los valores de DE₅₀ o DI₅₀ u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*.
- 30 En determinadas realizaciones, un régimen de dosificación diaria para un paciente comprende una dosis oral de entre 0,1 mg y 2000 mg, 5 mg y 1500 mg, 10 mg y 1000 mg, 20 mg y 500 mg, 30 mg y 200 mg, o 40 mg y 100 mg de un compuesto de las presentes realizaciones. En determinadas realizaciones, se administra un régimen de dosificación diario como una sola dosis diaria. En determinadas realizaciones, se administra un régimen de dosificación diario como dos, tres, cuatro o más de cuatro dosis.
- 35 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se administra por infusión intravenosa continua. En algunas de estas realizaciones, se administran de 0,1 mg a 500 mg de una composición de las presentes realizaciones al día.
- 40 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se administra durante un período de terapia continua. Por ejemplo, un agente farmacéutico de las presentes realizaciones se puede administrar durante un período de días, semanas, meses o años.
- 45 La cantidad de dosificación, el intervalo entre dosis, y la duración del tratamiento pueden ajustarse para lograr un efecto deseado. En determinadas realizaciones, la cantidad de dosificación y el intervalo entre dosis se ajustan para mantener una concentración deseada de compuesto en un paciente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la cantidad de dosificación y el intervalo entre dosis se ajustan para proporcionar la concentración en plasma de un compuesto de las presentes realizaciones en una cantidad suficiente para lograr un efecto deseado. En algunas de tales realizaciones, la concentración plasmática se mantiene por encima de la concentración eficaz mínima (MEC). En determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos de las presentes realizaciones se administran con un régimen de dosificación diseñado para mantener una concentración por encima de la MEC durante el 10-90 % del tiempo, entre el 30-90 % del tiempo, o entre 50-90 % del tiempo.
- 50 En ciertas realizaciones en las que un agente farmacéutico se administra por vía local, el régimen de dosificación se ajusta para lograr una concentración local deseada de un compuesto de las presentes realizaciones.
- 55 En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico puede presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el principio activo. El envase puede comprender, por ejemplo, papel de aluminio de metal o plástico, tal como un envase de tipo blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado de un aviso asociado con el recipiente en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del medicamento para administración en seres humanos o administración
- 60
- 65

veterinaria. Tal aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. para fármacos de prescripción médica, o el prospecto aprobado. También pueden prepararse composiciones que comprenden un compuesto de las presentes realizaciones formuladas en un vehículo farmacéutico compatible, colocarse en un recipiente apropiado, y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

En determinadas realizaciones, un agente farmacéutico está en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Determinados métodos terapéuticos

Algunos compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento, tales como compuestos y/o composiciones que comprenden la Fórmula (I-A) y (III), son útiles para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y trastornos. Los ejemplos de enfermedades y trastornos incluyen trastornos inflamatorios, trastornos de proliferación celular, y trastornos relacionados con el sistema inmune, y trastornos asociados con la transducción de señales mediada por IRAK.

La inflamación de tejidos y órganos se produce en una amplia gama de trastornos y enfermedades y en ciertas variaciones es resultado de la activación de la familia de receptores de citocinas. Los ejemplos de trastornos inflamatorios asociados con la activación de IRAK cinasas y/o trastornos de la transducción de señal mediada por IRAK incluyen trastornos cutáneos, trastornos respiratorios, y otros trastornos con un componente alérgico. Estos trastornos se tratan o previenen mediante la modulación de la actividad de IRAK, por ejemplo, mediante la administración de ciertos compuestos y/o composiciones proporcionados en el presente documento. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de un sujeto que lo necesita incluyen la administración de una cantidad eficaz de un compuesto o composición proporcionada en el presente documento. Algunas realizaciones incluyen tratar un trastorno sensible a la inhibición de la transducción de señal mediada por IRAK.

Los ejemplos de trastornos cutáneos incluyen dermatitis, eosinofilia cutánea, liquen plano, urticaria, psoriasis, prurito, angiodermas, úlceras crónicas de la piel, conjuntivitis, vasculitis, o eritemas. Los ejemplos de trastornos respiratorios incluyen asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, poliposis nasal, congestión nasal, pulmón del granjero, pulmón fibroide y tos. Otras enfermedades de ejemplo que se pueden tratar con los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento incluyen osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, úlceras corneales, uveítis, dolor y enfermedad inflamatoria del intestino. Más trastornos ejemplares incluyen diabetes, obesidad, enfermedad alérgica, cáncer, y sepsis.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones que se proporcionan en el presente documento pueden administrarse en combinación con un agente activo adicional. Los ejemplos de otros agentes activos incluyen agentes antiinflamatorios, agentes analgésicos, tales como: agonistas opiáceos; inhibidores de lipoxigenasa; inhibidores de la ciclooxigenasa, tales como inhibidores de ciclooxigenasa-2; inhibidores de interleucina, tales como antagonista del receptor de interleucina-1; antagonistas de NMDA; inhibidores de óxido nítrico o inhibidores de la síntesis de óxido nítrico; un agente antiinflamatorio no esteroideo; o un agente antiinflamatorio supresor de citocinas, por ejemplo, con un compuesto, tal como acetaminofeno, aspirina, codeína, fentanilo, ibuprofeno, indometacina, ketorolaco, morfina, naproxeno, fenacetina, piroxicam, un analgésico esteroideo, sufentanilo, sulindaco, tenidap y similares. En algunas realizaciones, los presentes compuestos y/o composiciones se pueden administrar con: un potenciador, tal como cafeína, un antagonista de H₂ (por ejemplo, ranitidina), simeticona, aluminio o hidróxido de magnesio; un descongestivo, tal como fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofedrina, oximatazolina, epinefrina, nafazolina, xilometazolina, propilhexedrina, o levo-desoxi-efedrina; un antitusivo, tal como codeína, hidrocodona, caramifeno, carbetapentano o dextrometorfano; un diurético; y un antihistamínico sedante o no sedante.

Más ejemplos de agentes activos adicionales incluyen (a) antagonistas de VLA-4; (b) corticosteroides, tales como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, prednisolona, dexametasona, fluticasona e hidrocortisone, y análogos de corticosteroides tales como budesonida; (c) inmunosupresores, tales como ciclosporina (ciclosporina A, Sandimmune®, Neoral®), tacrolimus (FK-506, Prograf®), rapamicina (sirclimus, Rapamune®) y otros inmunosupresores de tipo FK-506, y micofenolato, por ejemplo, micofenolato mofetilo (CellCept®); (d) antihistamínicos (antagonistas de la histamina H₁) tales como bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenhidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metildiazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina pirilamina, astemizol, terfenadina, loratadina, cetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (e) antiastmáticos no esteroideos tales como agonistas β₂ (por ejemplo, terbutalina, metaproterenol, fenoterol, ospetarina, albuterol, bitolterol y pirbuterol), teofilina, cromolin sódico, atropina, bromuro de ipratropio, antagonistas de leucotrienos (por ejemplo, zafirlukast, montelukast, pranlukast, iralukast, pobilukast y SKB-106,203), inhibidores de la síntesis de leucotrienos (zileuton, BAY-1005); (f) agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como derivados del ácido propiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclórico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, miroprofeno, naproxeno, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suprofeno, ácido tiaprofénico y tiopropofeno), derivados de ácido acético (por ejemplo, indometacina, acetemetacina, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclórico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetina, zidometacina y zomepiraco), derivados de ácido fenámico (por ejemplo,

ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico y ácido tolfenámico), derivado de ácido bifencilcarboxílico (por ejemplo, diflunisal y flufenisal), oxicams (por ejemplo, isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico, sulfasalazina y análogos, mesalamina) y las pirazonas (por ejemplo, apazona, benzopiperilona, feprazona, mofebutazona, oxifenbutazona y fenilbutazona); (g) inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como celecoxib (Celebrex®) y rofecoxib (Vioxx®); (h) inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV (PDE-IV); (i) inhibidores de interleucina, tales como inhibidores de interleucina I (IL-1), y antagonistas de receptores de quimiocinas; (j) agentes reductores del colesterol tales como inhibidores de HMG-CoA reductasa (lovastina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), ácido nicotínico (niacina), derivados de ácido fibrótico (gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benza fibrato), probucol y nitroglicerina; (k) agentes antidiabéticos tales como insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglitinida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage®), inhibidores de α -glucosidasa (acarbosa), compuestos de tiazolidinona, por ejemplo, rosiglitazona (Avandia®), troglitazona (Rezulin®) y pioglitazona (Actos®); (l) preparaciones de interferón beta (interferón β -1 α , interferón β -1 β); (m) compuestos de oro, tales como auranofina y aurotioglucosa, (n) etanorcept (Enbrel®), (o) terapias con anticuerpos, tales como ortoclon (OKT3), daclizumab (Zenapax®), basiliximab (Simulect®), infliximab (Remicade®) y anticuerpo D2E6 TNF antibody, (p) lubricantes o emolientes, tales como vaselina y lanolina, (q) agentes queratolíticos, (r) derivados de vitamina D3, por ejemplo, calcipotrieno o calcipotriol (Dovonex®), (s) PUVA, (t) antralina (Drithrocreme®), (u) etretinato (Tegison®) e isotretinoína, (v) agentes terapéuticos contra la esclerosis múltiple tales como β -1 β (Betaseron®), interferón β -1 α (Avonex®), azatioprina (Imurek®, Imuran®), acetato de glatiramer (Capoxone®), un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona) y ciclofosfamida, y (w) agonistas del receptor β 3 adrenérgico, leptina o derivados de la misma, y antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, NPY5); (x) otros compuestos tales como ácido 5-aminosalicílico y profármacos de los mismos; (y) agentes alquilantes de ADN (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, azatiopreno, 6-mercaptopurina, metotrexato, un antagonista de folato, y 5-fluorouracilo, un antagonista de pirimidina), disruptores de microtúbulo (por ejemplo, vincristina, vinblastina, paclitaxel, colchicina, nocodazol y vinorelbina), intercaladores de ADN (por ejemplo, doxorubicina, daunomicina y cisplatino), inhibidores de la síntesis de ADN tales como hidroxiaurea, agentes de reticulación de ADN, por ejemplo, mitomicina C, y terapia hormonal (por ejemplo, tamoxifeno y flutamida).

En aún otras realizaciones particulares, los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se administran para el tratamiento de la artritis reumatoide, en donde los compuestos se administran solos o en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de metotrexato, sulfasalazina, un inhibidor de COX-2, hidroxicloroquina, ciclosporina A, D-penicilamina, infliximab, etanorcept, auranofin y aurotioglucosa.

En aún otras realizaciones particulares, los presentes compuestos se administran para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la que el compuesto de la invención se usa solo o en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de sulfasalazina y análogos (por ejemplo, olsalazina) mesalamina, corticosteroides (por ejemplo, prednisona, prednisolona) y análogos (por ejemplo, budesonida), azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, metotrexato, infliximab, o un inhibidor de IL-1.

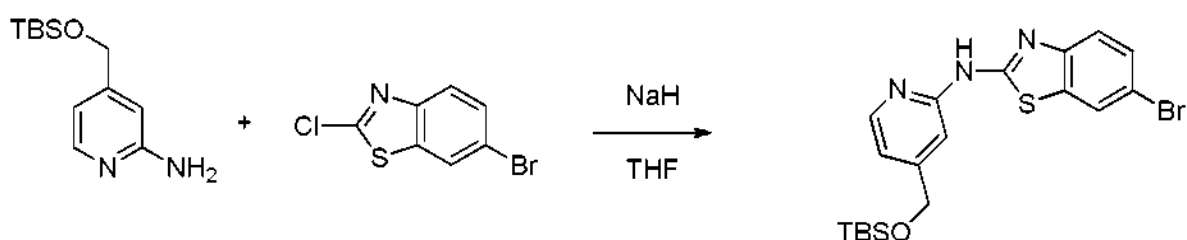
Los métodos habilitados están dirigidos al tratamiento de la esclerosis múltiple usando un compuesto de la invención solo o en combinación con un segundo agente terapéutico seleccionado de interferón β -1 β , interferón β -1 α , azatioprina, acetato de glatiramer, un glucocorticoide (por ejemplo, prednisolona), y ciclofosfamida.

Ejemplos

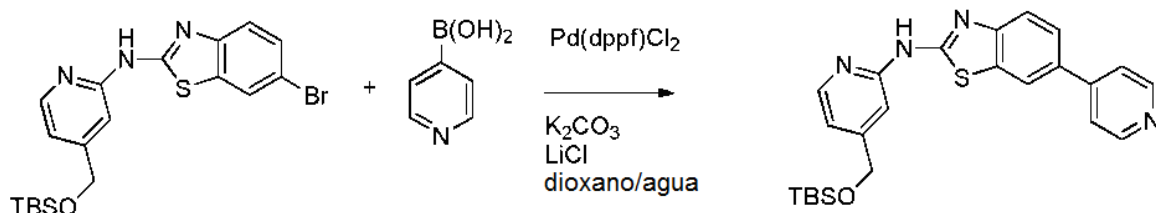
Los ejemplos siguientes, incluyendo experimentos y los resultados logrados, se proporcionan solo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos de la presente invención. Cuando las estructuras químicas representan átomos que tienen una valencia vacía, debe entenderse que la valencia se satisface con uno o más átomos de hidrógeno.

En los ejemplos, los ejemplos N.º 36, 38, 45-51, 53-56, 59-65, 68, 69, 76-78, 89, 90, 148, 156, 306, 307, 313-315, 318-320, 327, 331, 335-352, 354-358, 360, 362, 363, 365, 368, 369, 372, 383, 384, 386, 393, 399-401, 404, 407-409, y 426-428 no forman parte de la invención.

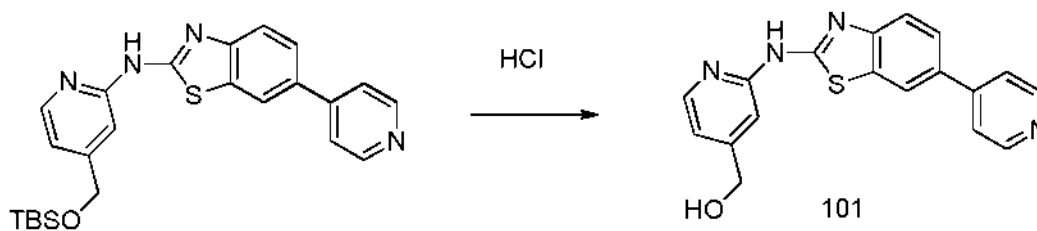
Ejemplo 1-Síntesis de *N*-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina (Compuesto 101, Estructura 4 en el Esquema I, R¹ = CH₂OH, R⁴ = 4-piridilo)



A una solución de 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-amina (1,92 g, 8,0 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano anhidro (THF) (100 ml) se le añadió NaH (2,25 g, 56,0 mmol, 7,0 equiv.) a 0 °C, después de la agitación a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de 6-bromo-2-clorobenzo[*d*]tiazol (2,0 g, 8,1 mmol, 1 equiv.) en THF (20 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua, la capa orgánica se separó y el producto acuoso se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró para dar 6-bromo-*N*-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (1,5 g, 37 %) que se usó directamente sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, *J* = 9,0, 1H); 6,87 (d, *J* = 2,6, 1H); 6,64 (dd, *J* = 9,0, 2,6, 1H); 4,58 (t, *J* = 5,2, 1H); 3,67 (s, 3H); 3,21 (td, *J* = 7,1, 5,2, 2H); 2,31 (t, *J* = 7,5, 2H); 1,70-1,59 (m, 4H); 1,46-1,29 (m, 10H).

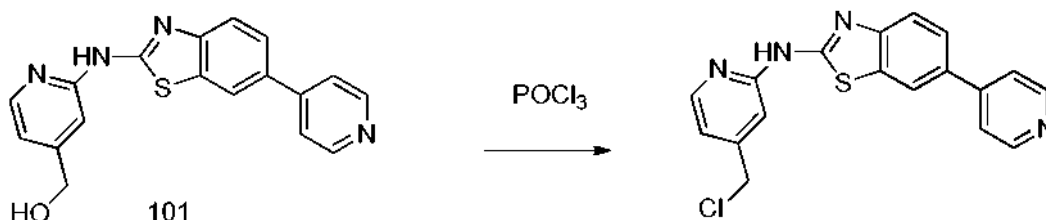


En un tubo para microondas de 10 ml se añadieron 6-bromo-*N*-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (400 mg, 1,03 mmol), ácido piridin-4-borónico (185 mg, 1,5 equiv.), K₂CO₃ (425 mg, 3,09 mmol, 3 equiv.), Pd(dppf)Cl₂ (25 mg, 0,03 mmol, 0,03 equiv.), LiCl (130 mg, 3,09 mmol, 3 equiv.) y 3 ml de dioxano/H₂O (4:1). La mezcla se agitó a 140 °C en condiciones de microondas durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente (ta), la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 125 mg de *N*-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina.

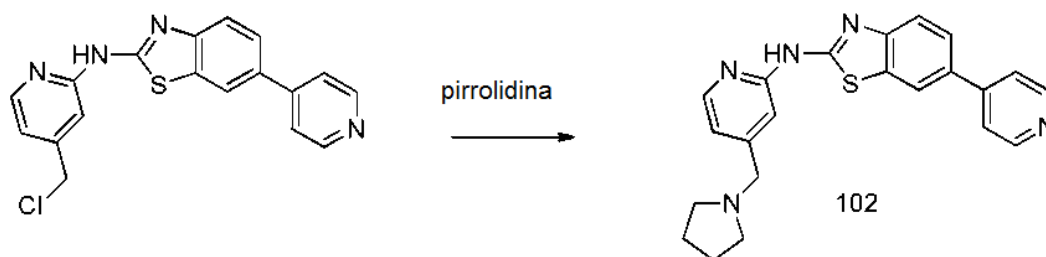


Se disolvió *N*-(4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (1,8 g, 3,34 mmol, 1 equiv.) en HCl 6 N/MeOH (30 ml), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras completarse la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía para dar 1,2 g de *N*-(4-(hidroximetil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina 101. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 8,95 (d, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (d, 2H), 8,35 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,60 (s, 2H). MS (ES-API): MH⁺ = 335,0. t_R de HPLC = 2,20 min.

Ejemplo 2-Síntesis de 6-(piridin-4-il)-*N*-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (Compuesto 102, Estructura 4 en el Esquema I, R¹ = CH₂-pirrolidin-1-ilo, R⁴ = 4-piridilo)



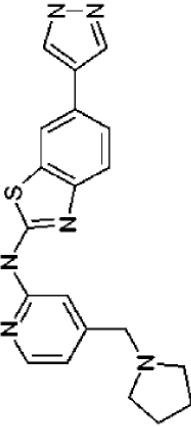
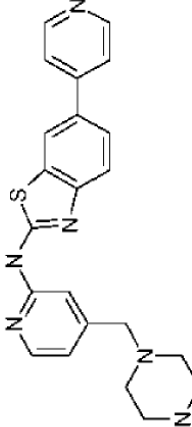
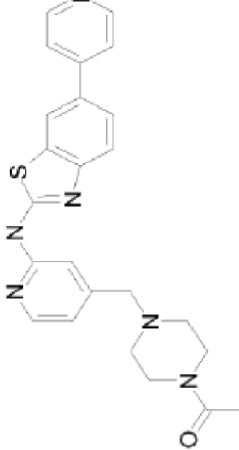
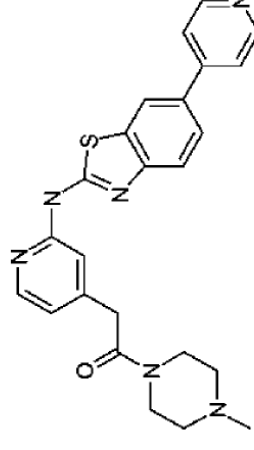
Se disolvió (2-((6-(piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metanol 101 (0,12 g, 0,36 mmol, 1 equiv.) en POCl₃ (3 ml) en una atmósfera de N₂, y la suspensión se agitó a 110 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, se evaporó el POCl₃ a presión reducida y el residuo se basificó con una solución sat. de Na₂CO₃, después se extrajo con DCM, se secó y se concentró al vacío para proporcionar *N*-(4-(clorometil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (80 mg, 63 %) que se usó directamente en la siguiente etapa.



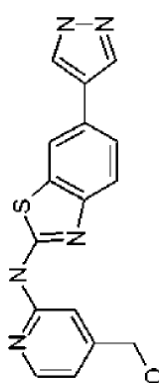
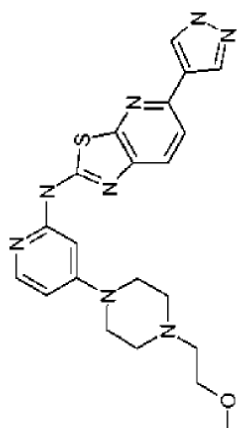
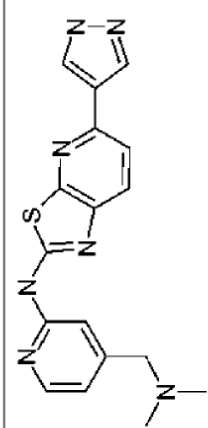
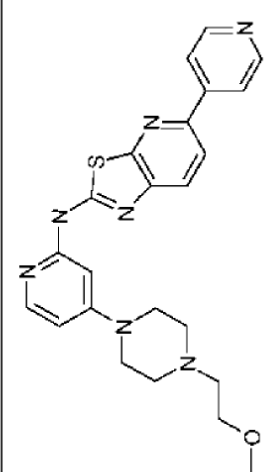
Una solución de *N*-(4-(clorometil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (80 mg, 0,23 mmol, 1 equiv.) en 1 ml de dioxano se trató con 15 mg de pirrolidina y 20 mg de DIEA. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C en condiciones de microondas durante 1 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOH para proporcionar 6-(piridin-4-il)-*N*-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina 102 sin purificación adicional (67 mg). ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,83 (d, 2H), 8,60 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,46 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,37 (d, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,62 (s a, 2H), 3,25 (m, 2H solapando con señal de CD₃OD), 2,22 (m, 2H), 2,09 (m, 2H). MS (ES-API): MH⁺ = 388,1. t_R de HPLC = 2,16 min.

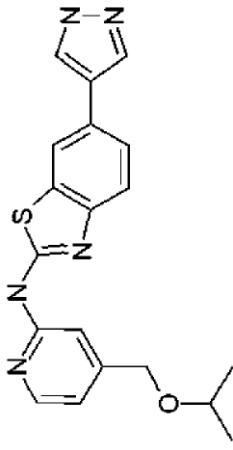
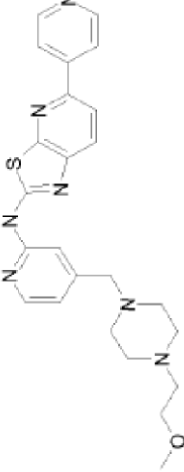
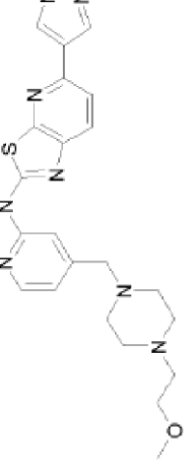
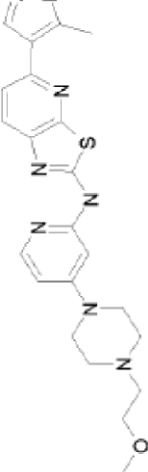
Ejemplos 3-332

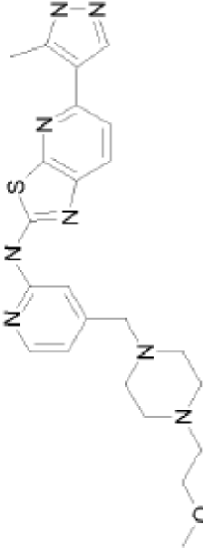
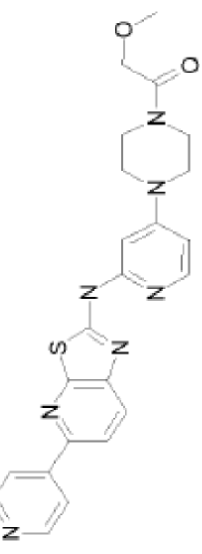
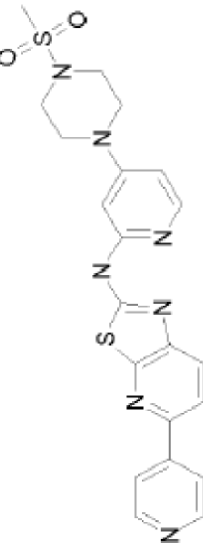
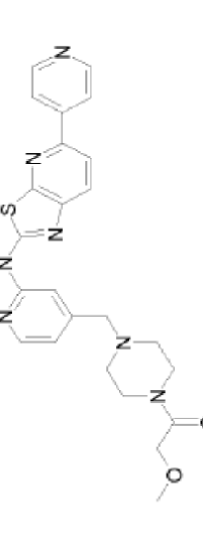
Los compuestos 103-439 se prepararon de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 1-2 y sus estructuras, nombres y números iónicos de masa molecular se resumen en la Tabla 1 (Ejemplo: Ej.; Compuesto: Comp.).

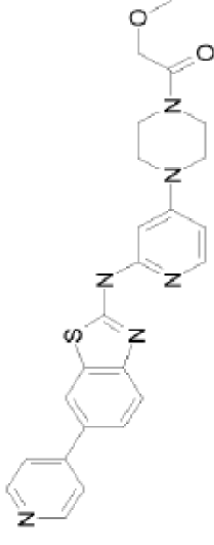
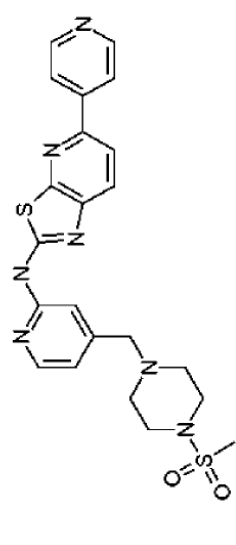
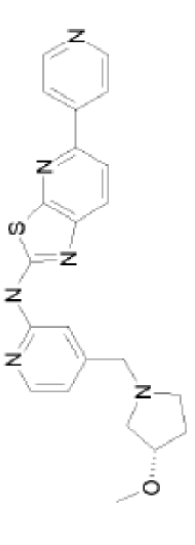
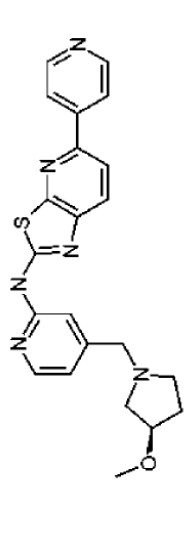
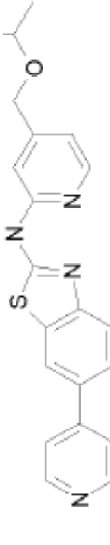
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
3		103	6-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	377,1
4		104	N-(4-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	403,1
5		105	1-(4-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	445,1
6		106	1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)etanona	445,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
7		107	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	391, 1
8		108	5-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	378, 1
9		109	N-(4-morfolinopiridin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	379, 1
10		110	N-(4-morfolinopiridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	380, 1

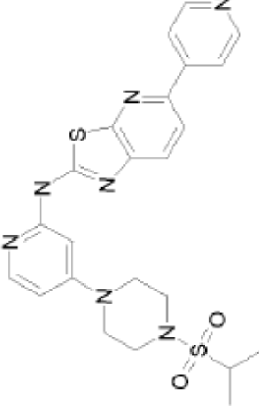
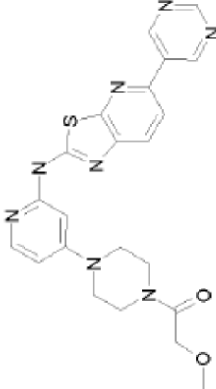
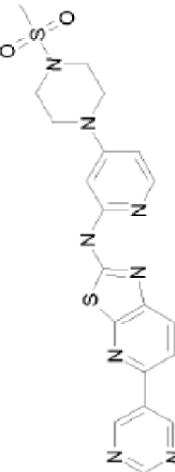
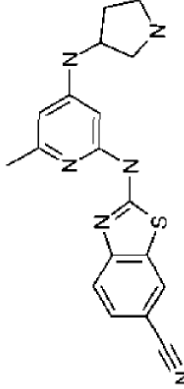
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
11		111	(2-((6-(1H-pirazol-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metanol	324,0
12		112	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	437,1
13		113	N-(4-(4-(dimetilamino)metil)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	352,0
14		114	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	448,1

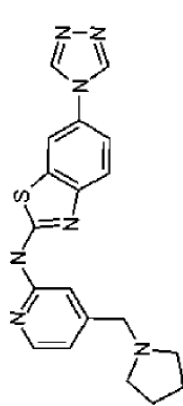
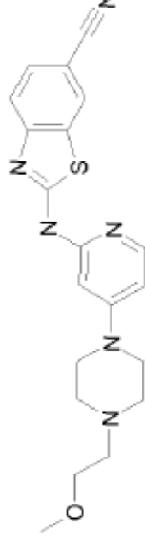
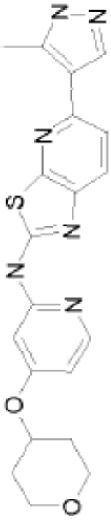
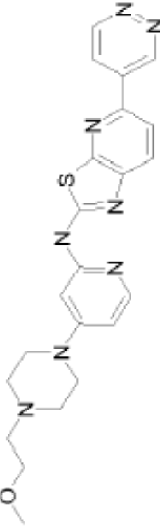
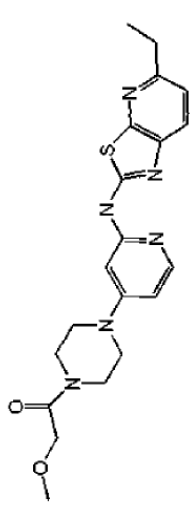
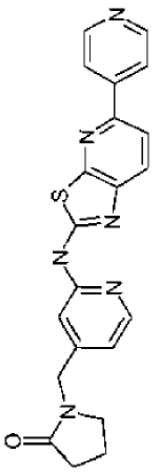
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
15		115	N-(4-(isopropoximetil)piridin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	366,0
16		116	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolo [5,4-b]piridin-2-amina	462,2
17		117	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	451,2
18		118	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	451,2

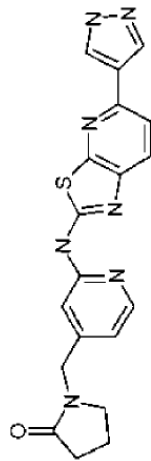
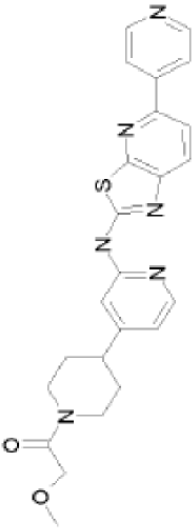
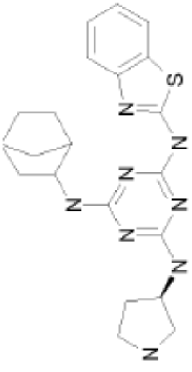
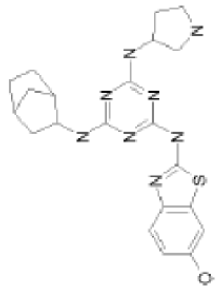
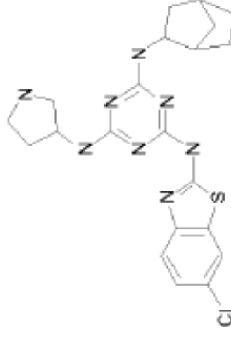
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
19		119	N-(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	465,2
20		120	2-metoxi-1-(4-(2-((5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il) piperazin-1-il)etanona	462,1
21		121	N-(4-(4-(metilsulfoni)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b] piridin-2-amina	468,1
22		122	2-metoxi-1-(4-(2-((5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	476,2






Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
23		123	2-metoxi-1-(4-(2-(6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	461,1
24		124	N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolo [5,4-b]piridin-2-amina	482,1
25		125	(S)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-b] piridin-2-amina	419,1
26		126	(R)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-b] piridin-2-amina	419,1
27		127	N-(4-(isoproximetil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	377,2

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
28		128	N-(4-(isopropoximetil)-piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	381,1
29		129	(S)-N-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	402,1
30		130	N-(4-(isopropoximetil)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	378,1
31		131	5-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	475,2
32		132	N-(4-(4-(isopropilsulfoni)l)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	485,1

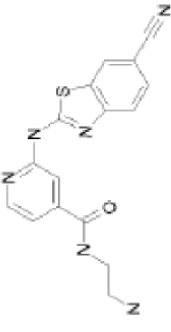
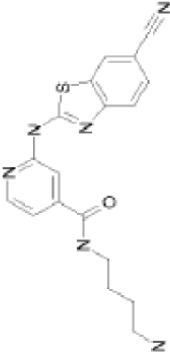
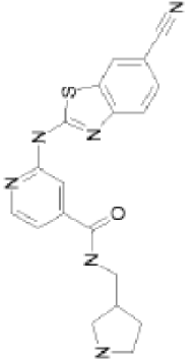
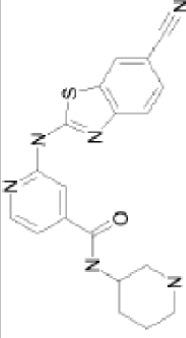
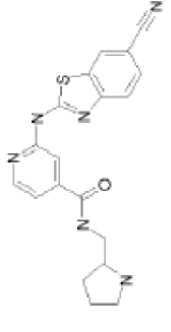
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
33		133	N-(4-(isopropilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	496,0
34		134	2-metoxi-1-(4-(2-((5-(pirimidin-5-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	463,1
35		135	N-(4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(pirimidin-5-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	469,1
36		136	2-((6-metil-4-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-2-il)amino)benzo[1,2-b:4,5-b']diazol-6-carbonitrilo	351,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
37		137	N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	378,1
38		143	2-((4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	394,95
39		144	5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((tetrahydro-2 H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il) tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	409,1
40		146	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridazin-4-il)tiazolo[5,4-b] piridin-2-amina	449,1
41		147	1-(4-(2-(5-etiltiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)-2-metoxietanona	413,1
42		148	1-((2-(5-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)pirrolidin-2-ona	403,1

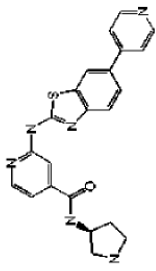
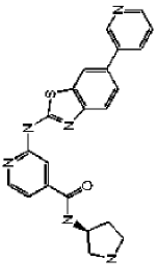
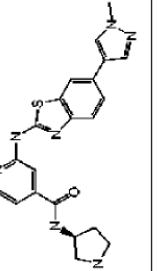
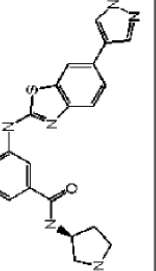
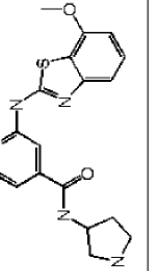
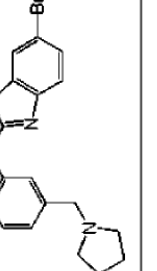
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
43		149	1-((2-((5-(1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil) pirrolidin-2-ona	392, 1
44		150	2-metoxi-1-(4-(2-((5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il) piperidin-1-il)etanona	461, 1
45		151	N ² -(benzol[d]tiazol-2-il)-N ⁴ -(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N ⁶ -((R)-pirrolidin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina	
46		152	N ² -(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N ⁴ -(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-N ⁶ -(pirrolidin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina	
47		153	N ² -(biciclo[2.2.1]heptan-2-il)-N ⁴ -(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-N ⁶ -(pirrolidin-3-il)-1,3,5-triazina-2,4,6-triamina	

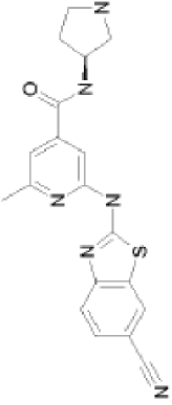
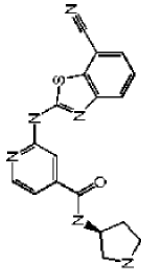
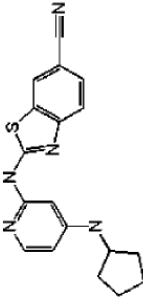
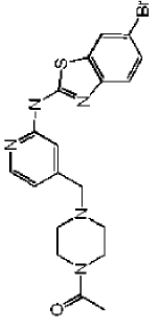
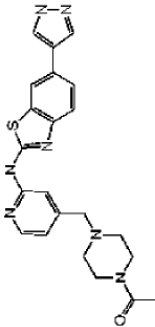
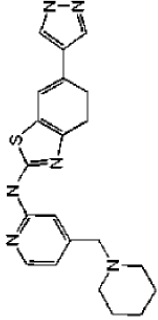
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
48		154	ácido 2-((4-(bencilo[2.2.1]heptan-2-ilamino)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carboxílico	
49		155	N ² -(benzo[d]tiazol-2-il)-N ⁴ -((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-bencilo[2.2.1]heptan-2-il)-N ⁶ -((<i>R</i>)-pirrolidin-3-il)pirimidina-2,4,6-triamina	
50		156	2-((6-metoxibencilo[d]tiazol-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	370,1
51		157	2-((6-cianobencilo[d]tiazol-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	365,0
52		158	2-((6-clorobencilo[d]tiazol-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	374,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
53		159	(R)-2-((2-((4-(metilamino)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-il)oxi)etanol	
54		160	(S)-2-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	370,0
55		161	(S)-2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	365,0
56		162	(R)-2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	365,0
57		163	(S)-2-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	373,9
58		164	(R)-2-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	374,0

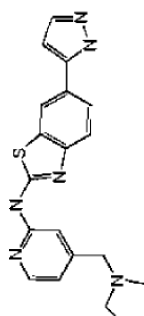
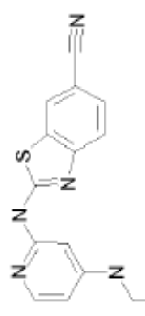
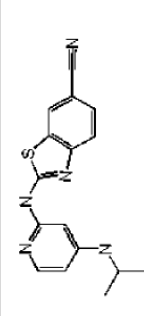
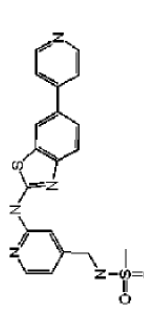
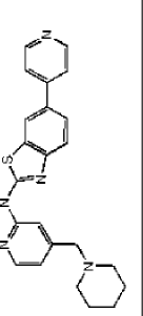
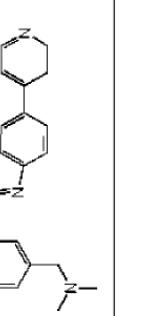
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
59		165	N-(2-aminoetil)-2-((6-cianobenzof[thiazol-2-yl]amino)isonicotinamida	339,0
60		166	N-(4-aminobutil)-2-((6-cianobenzof[thiazol-2-yl]amino)isonicotinamida	367,1
61		167	2-((6-cianobenzof[thiazol-2-yl]amino)-N-(pirrolidin-3-ilmetil)isonicotinamida	379,1
62		168	2-((6-cianobenzof[thiazol-2-yl]amino)-N-(piperidin-3-yl)isonicotinamida	379,1
63		169	2-((6-cianobenzof[thiazol-2-yl]amino)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)isonicotinamida	379,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
64		170	2-((4-(3-aminopiperidin-1-carbonyl)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	379,0
65		171	N ² -(6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)-N ¹ -(pirrolidin-3-il)piridina-2,4-diamina	342,0
66		172	N ² -(6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)-N ¹ -(pirrolidin-3-il)piridina-2,4-diamina	346,0
67		173	(S)-2-((6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	418,0
68		174	(S)-2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-metil-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	379,0
69		175	2-((4-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	337,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
70		176	(S)-2-((6-(picidin-4-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(pirrolidin-3-yl)isonicotinamida	417,1
71		177	(S)-2-((6-(picidin-3-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(pirrolidin-3-yl)isonicotinamida	417,1
72		178	(S)-2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(pirrolidin-3-yl)isonicotinamida	420,1
73		179	(S)-2-((6-(1H-pirazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(pirrolidin-3-yl)isonicotinamida	406,2
74		180	2-((7-metoxibenzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(pirrolidin-3-yl)isonicotinamida	370,0
75		181	6-bromo-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amina	391,0

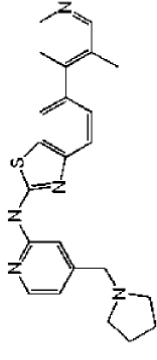
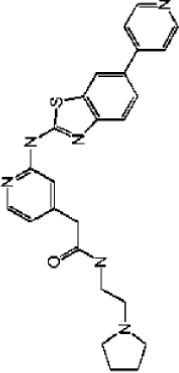
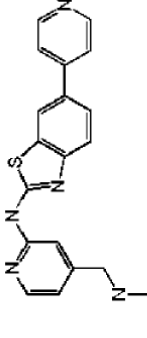
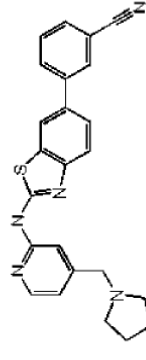
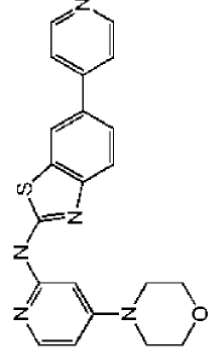
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
76		182	(S)-2-((6-cianobenzof[d]tiazol-2-il)amino)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	379,1
77		183	(S)-2-((7-cianobenzof[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	365,0
78		184	2-((4-(ciclopentilamino)piridin-2-il)amino)benzof[d]tiazol-6-carbonitrilo	336,0
79		185	1-(4-((2-((6-bromobenzof[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	445,9
80		186	1-(4-((2-((6-(1H-pirazol-4-il)benzof[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	
81		187	N-(4-(piperidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)benzof[d]tiazol-2-amina	

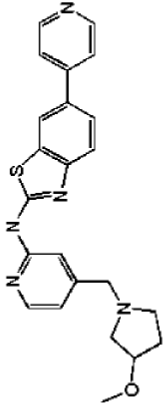
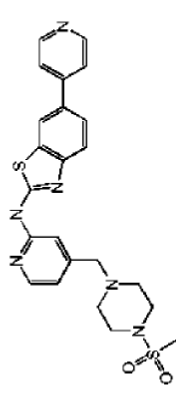
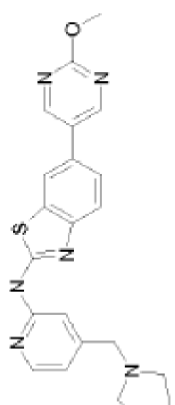
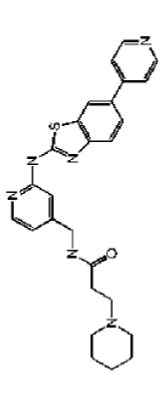
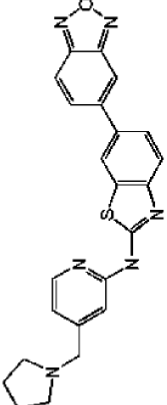
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
82		188	2-((5-metil-4-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	351,1
83		189	6-(piridin-3-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	
84		190	1-((2-((6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperidin-4-ol	
85		191	2-(((2-((6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)(metil)amino) etanol	
86		192	6-bromo-N-(4-((dimetilamino)metil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	
87		193	6-((6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)picolinamida	406,1

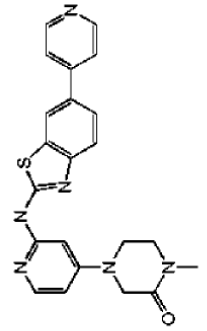
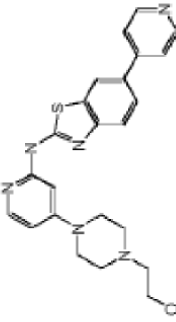
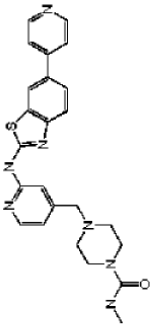
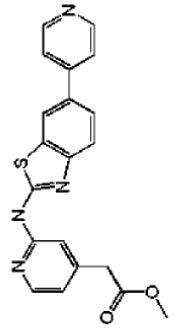
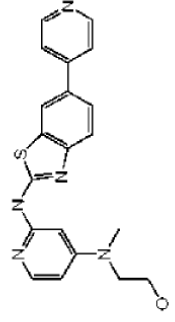
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
88		194	6-(1 <i>H</i> -pirazol-5-il)- <i>N</i> -(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	
89		195	2-((4-((2-aminopropil)amino)piridin-2-il)amino)benzo[<i>d</i>]tiazol-6-carbonitrilo	325,1
90		196	2-((4-((1-aminopropan-2-il)amino)piridin-2-il)amino)benzo[<i>d</i>]tiazol-6-carbonitrilo	325,1
91		197	<i>N</i> -(2-((6-(piridin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil) metanosulfonamida	412,1
92		198	<i>N</i> -(4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	402,1
93		199	<i>N</i> -(4-((dimetilamino)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	362,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
94		200	4-((6-(1H-pyrazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-N-(pyrrolidin-3-yl)picolinamida	406,1
95		201	6-(6-metoxipiridin-3-yl)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]thiazol-2-amina	418,2
96		202	N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]thiazol-2-amina	403,1
97		203	6-(pirimidin-5-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]thiazol-2-amina	389,1
98		204	N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]thiazol-2-amina	417,1

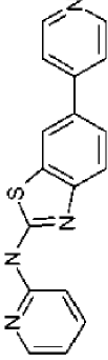
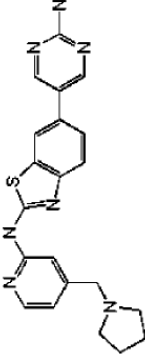
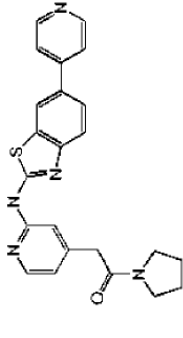
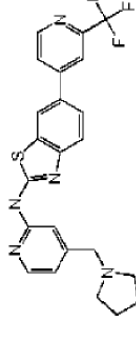
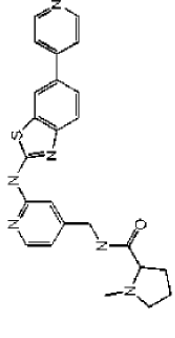
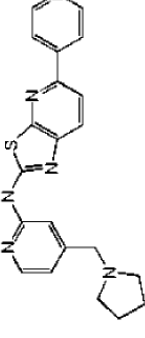
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
99		205	6-(2-metilpiridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	402,1
100		206	ácido 2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)acético	363,0
101		207	1,1-dimetil-3-((2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil) urea	405,1
102		208	6-(3-metoxipiridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	418,1
103		209	6-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	418,1
104		210	6-(2-cloropiridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	422,0

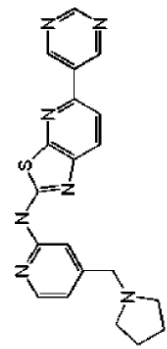
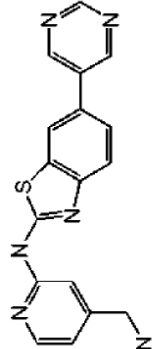
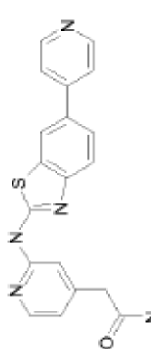
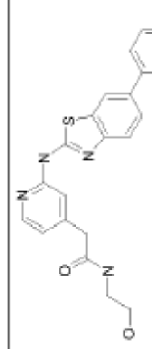
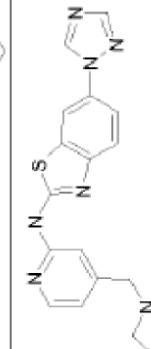
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
105		211	6-(3-metilpiridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	402,1
106		212	2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)acetamida	459,1
107		213	N-(4-((metilamino)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	348,1
108		214	3-(2-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-il)benzotrilo	412,1
109		215	N-(4-morfoinopiridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	390,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
110		216	N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	418,1
111		217	N-(4-(4-(metilsulfoni)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	481,0
112		218	6-(2-metoxipirimidin-5-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	419,1
113		219	3-(piperidin-1-il)-N-((2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)propanamida	473,2
114		220	6-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	429,1

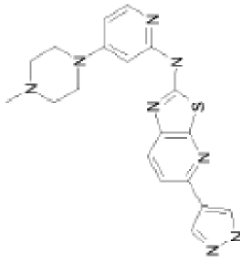
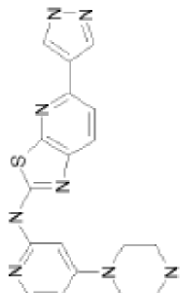
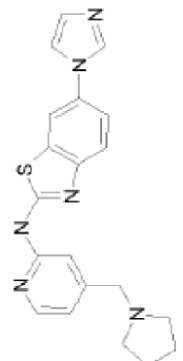
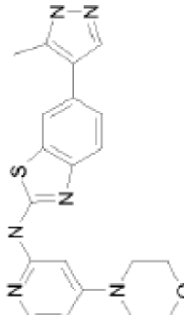
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
115		221	1-metil-4-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-2-ona	417,1
116		222	2-(4-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanol	433,1
117		223	N-metil-4-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil) piperazina-1-carboxamida	460,2
118		224	2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)acetato de metilo	377,1
119		225	2-(metil(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)amino)etanol	378,1

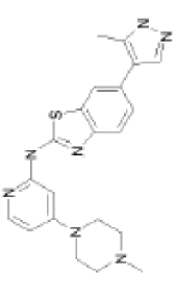
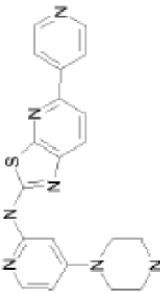
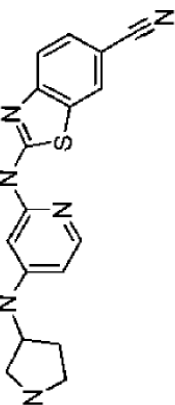
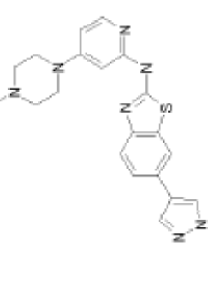
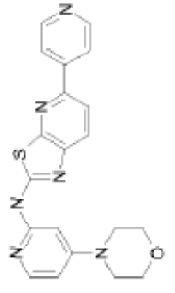
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
120		226	1-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)pirrolidin-3-ol	404, 1
121		227	<i>N</i> -(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(pirimidin-5-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	418, 2
123		228	2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)amino)etanol	364, 1
124		229	7-metil-6-(piridin-4-il)- <i>N</i> -(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	402, 1
125		230	5-metil-6-(piridin-4-il)- <i>N</i> -(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	402, 1

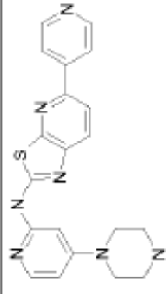
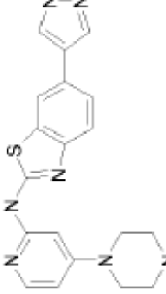
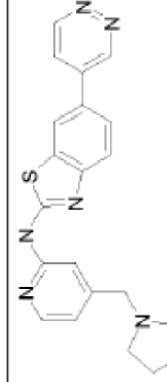
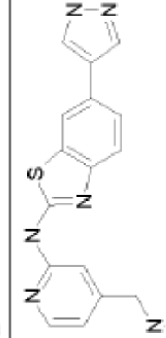
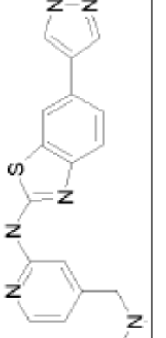
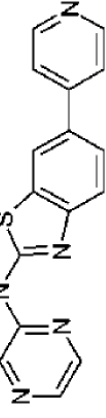
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
126		231	N-(piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	305,0
127		232	6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	404,1
128		233	2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)-1-(pirrolidin-1-il) etanona	416,1
129		234	N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benzo[d] tiazol-2-amina	456,1
130		235	1-metil-N-((2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil) pirrolidina-2-carboxamida	445,1
131		236	5-(piridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	389,1

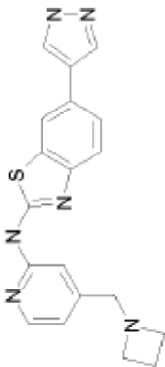
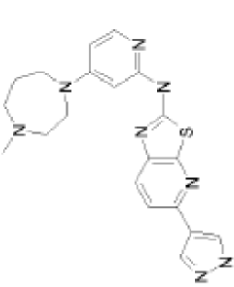
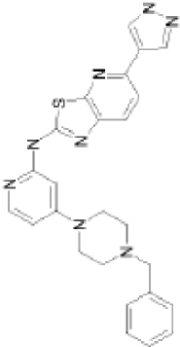
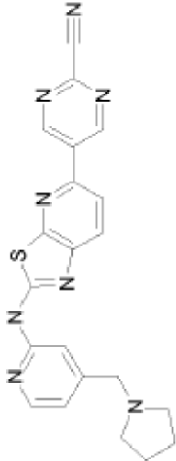
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
132		237	5-(pirimidin-5-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazololo[5,4-b]piridin-2-amina	390,1
133		238	N-(4-(aminometil)piridin-2-il)-6-(pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-amina	335,1
134		239	N-metil-2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)acetamida	376,1
135		240	N-(2-hidroxietil)-2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)acetamida	406,0
136		242	N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzo[d]tiazol-2-amina	378,1

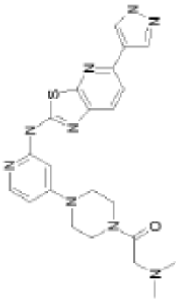
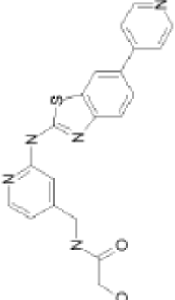
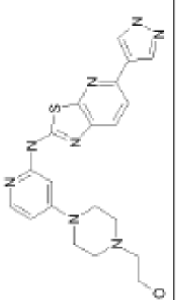
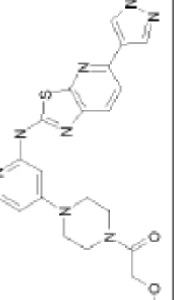
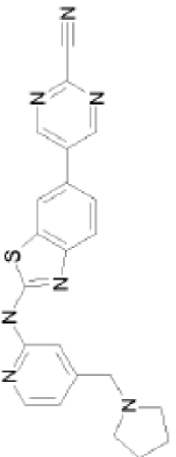
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
137		243	1-(3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)etanona	432,0
138		244	N-((2-((6-(pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil) metanosulfonamida	413,0
139		245	N-(4-morfolinopiridin-2-il)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	380,1
140		246	N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(4H-1,2,4-triazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	393,2
141		247	N-(4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	389,1

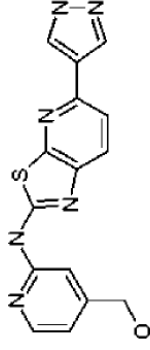
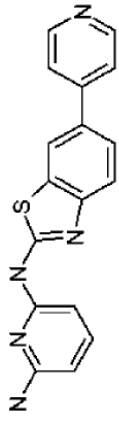
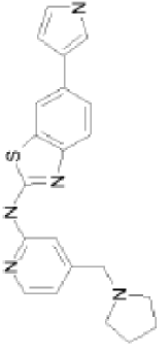
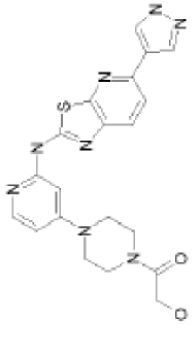
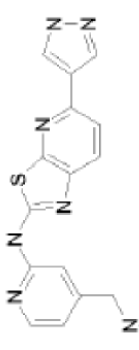
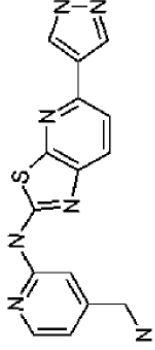
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
142		248	N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	393,0
143		249	N-(4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	379,1
144		250	6-(1H-imidazol-1-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	377,2
145		251	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-morfolinopiridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	393,1

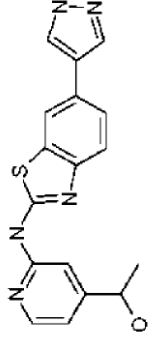
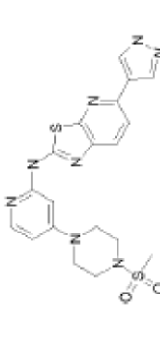
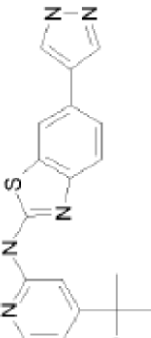
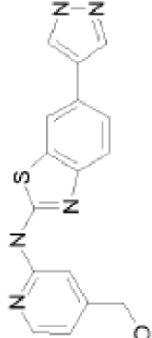
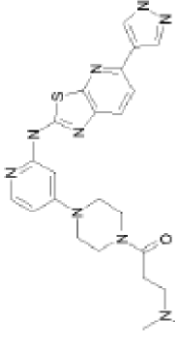
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
146		252	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)benzo[d] tiazol-2-amina	406,1
147		253	N-(4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	390,1
148		254	N-(4-(pirrolidin-3-ilamino)piridin-2-il)-6-cianobenzo[d]tiazol-2-amina	
149		255	N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	392,1
150		256	N-(4-morfoinopiridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	391,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
151		257	<i>N</i> -(4-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazol-2-amina	404,0
152		258	<i>N</i> -(4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	378,0
153		259	6-(piridazin-4-il)- <i>N</i> -(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	389,0
154		260	<i>N</i> -(4-((metilamino)metil)piridin-2-il)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	337,0
155		261	<i>N</i> -(4-((dimetilamino)metil)piridin-2-il)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	351,1
156		262	<i>N</i> -(pirazin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	306,0

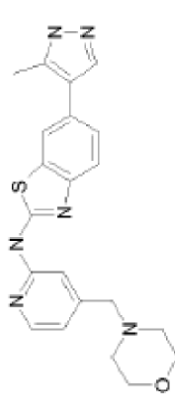
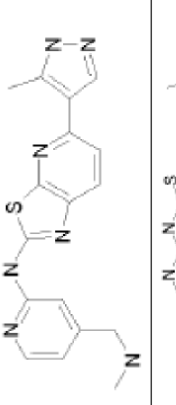
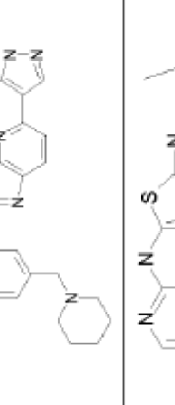
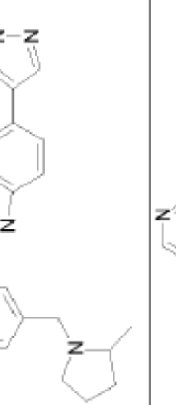
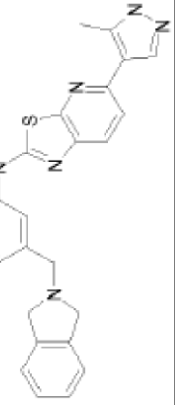
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
157		263	N-(4-(azetidino-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)benzodiazol-2-amina	363,0
158		264	N-(4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	407,1
159		265	N-(4-(4-bencilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	469,1
160		266	5-(2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)tiazolo[5,4-b]piridin-5-il)pirimidina-2-carbonitrilo	415,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
161		267	1-(4-(2-(5-(1H-pirazol-4-yl)thiazol-4-yl)amino)pyridin-2-yl)pyridin-4-yl) piperazin-1-yl)-2-(dimetilamino)etanona	464,0
162		268	2-hidroxi-N-((2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil) acetamida	392,0
163		269	2-(4-(2-(5-(1H-pirazol-4-yl)thiazol-4-yl)amino)pyridin-2-yl) piperazin-1-il)etanol	423,1
164		270	1-(4-(2-(5-(1H-pirazol-4-yl)thiazol-4-yl)amino)pyridin-2-yl) piperazin-1-il)-2-metoxietanona	451,1
165		271	5-(2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-il)pirimidina-2-carbonitrilo	414,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
166		272	2-((5-(1H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)piridin-4-yl)methanol	325,0
167		273	N ² -(6-(piridin-4-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)piridina-2,6-diamina	320,0
168		274	6-(1 H-pirrol-3-yl)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-yl)benzo[d]thiazol-2-amina	376,1
169		275	1-(4-(2-((5-(1H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)piridin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-hidroxiacetona	437,1
170		276	N-(4-(metilamino)metil)piridin-2-yl)-5-(1 H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	338,0
171		277	N-(4-(aminometil)piridin-2-yl)-5-(1 H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	324,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
172		278	1-(2-((6-(1 H-pirazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)piridin-4-yl)etanol	338,0
173		279	N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)-5-(1 H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b] piridin-2-amina	457,1
174		280	2-(2-((6-(1 H-pirazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2-yl)amino)piridin-4-yl)propan-2-ol	352,0
175		281	N-(4-(metoximetil)piridin-2-yl)-6-(1 H-pirazol-4-yl)benzo[d]thiazol-2-amina	338,0
176		282	1-(4-(2-((5-(1 H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)piridin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-(dimetilamino)propan-1-ona	478,2

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
177		283	(2-((5-(1H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)-3-fluoropiridin-4-yl) metanol	343,0
178		284	1-(4-(2-((5-(1H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)piridin-4-yl)propan-1-ona)pirrolidin-1-yl)propan-1-ona	504,2
179		285	N-(4-(2-((5-(1H-pirazol-4-yl)thiazolo[5,4-b]piridin-2-yl)amino)piridin-4-yl)propan-1-ona)piridin-2-yl)propan-1-ona	365,1
180		286	6-(5-metil-1H-pirazol-4-yl)-N-(4-(metilamino)metil)piridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-amina	351,1
181		287	N-(4-(aminometil)piridin-2-yl)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-yl)benzo[d]tiazol-2-amina	337,0
182		288	6-(5-metil-1H-pirazol-4-yl)-N-(4-(1-metil-1H-piperidin-1-yl)metil)piridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-amina	405,1

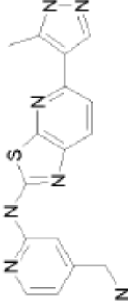
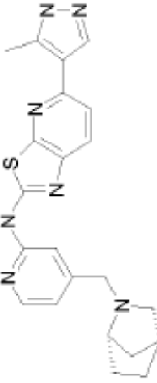
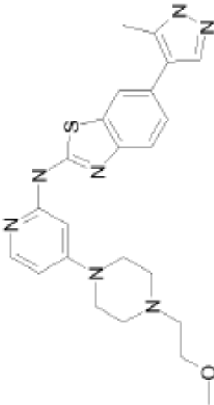
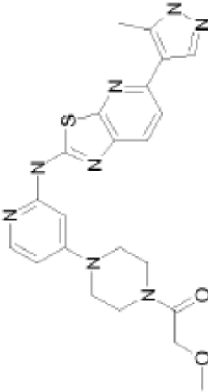
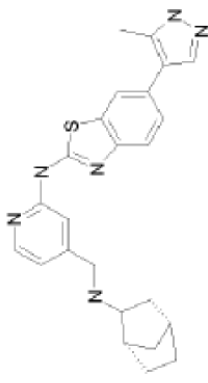
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
183		289	6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(morfolinometil)piridin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	407,2
184		290	<i>N</i> -(4-(dimetilamino)metil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	366,1
185		291	5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(piperidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	406,1
186		292	5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(2-metilpirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	406,1
187		293	<i>N</i> -(4-(isoindolin-2-ilmetil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	440,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
188		294	N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il) tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	422,2
189		295	5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)-N-(4-(morfolinometil)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b] piridin-2-amina	408,1
190		296	N-(4-(aminometil)piridin-2-il)-6-(1 H-pirazol-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	323,1
191		297	5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-((metilamino)metil)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b] piridin-2-amina	352,1
192		298	N-(4-(azepan-1-ilmetil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b] piridin-2-amina	420,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
193		299	<i>N</i> -(4-(((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-bicyclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)metil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	432,2
194		300	5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-((3-fenilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)tiazol[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	468,1
195		301	<i>N</i> -(4-(azepan-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	419,2
196		302	6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo [<i>d</i>]tiazol-2-amina	405,2
197		303	<i>N</i> -(4-(isoindolin-2-ilmetil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	439,1

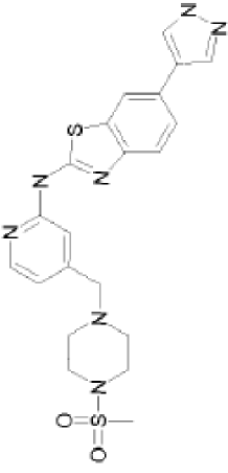
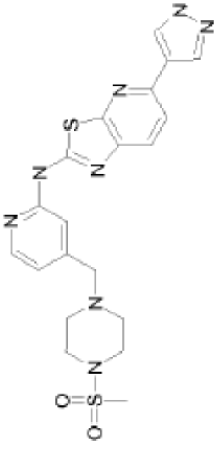
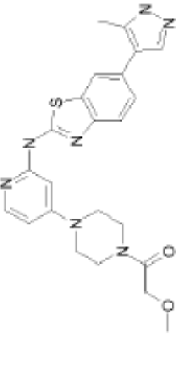
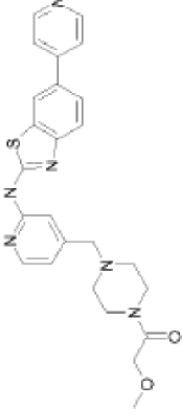
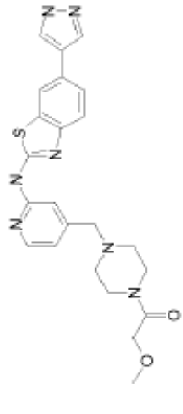
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
198		304	N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	421,2
199		305	1-((2-((6-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)pirrolidin-3-ol	407,1
200		306	N-(4-(azetidín-1-ilmetil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	378,1
201		307	1-((2-((5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)pirrolidin-3-ol	408,1
202		308	N-(4-(azetidín-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	377,1

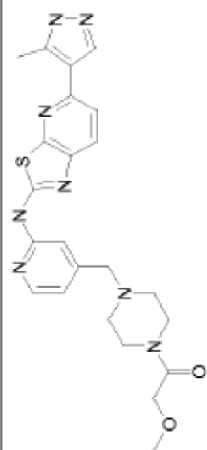
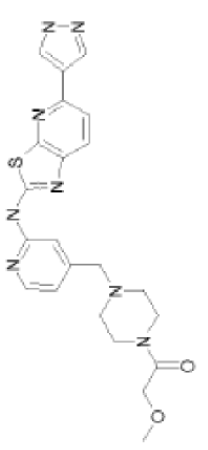
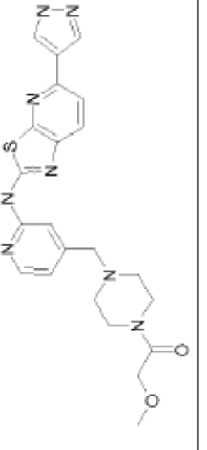
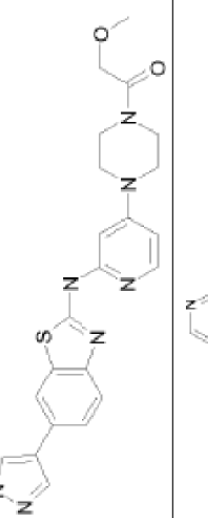
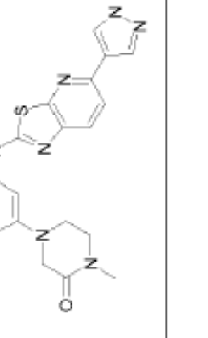
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
203		309	6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-((3-fenilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo [d]tiazol-2-amina	467,1
204		310	<i>N</i> -(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	464,1
205		311	<i>N</i> -(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d] tiazol-2-amina	461,2
206		312	<i>N</i> -(4-((4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	450,2
207		313	6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	484,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
208		314	<i>N</i> -(4-(aminometil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol-4-il)piridin-2-amina	338,1
209		315	<i>N</i> -(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol-4-il)piridin-2-amina	418,1
210		316	<i>N</i> -(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	450,1
211		317	2-metoxi-1-(4-(2-(6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol-4-il)piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	465,0
212		318	<i>N</i> -(4-((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
213		319	N-(4-(((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilamino)metil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	
214		320	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	436,1
215		321	N-(4-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il) tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	420,2
216		322	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	447,1
217		323	5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il) tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	471,1

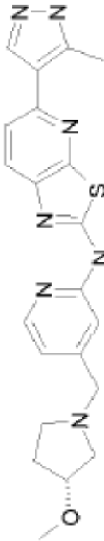
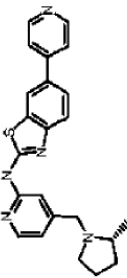
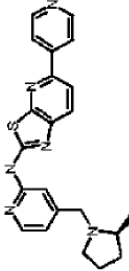
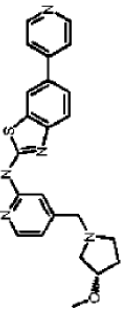
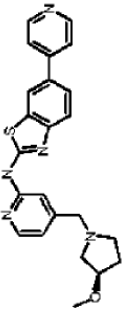
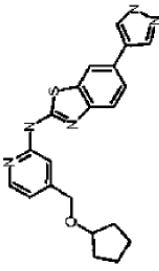
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
218		324	N-(4-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	419,2
219		325	2-metoxi-1-(4-((2-((6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	478,2
220		326	6-(1 H-pirazol-4-il)-N-(4-((piridin-3-iloxi)metil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	401,0
221		327	N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	467,1
222		328	N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	456,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
223		329	N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	470,1
224		330	N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(1 H-pirazol-4-il) tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	471,1
225		331	2-metoxi-1-(4-(2-((6-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	464,2
226		332	2-metoxi-1-(4-(2-((6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil) piperazin-1-il)etanona	475,2
227		334	1-(4-(2-((6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxietanona	464,2

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
228		335	2-metoxi-1-(4-((2-(5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-4-il)tiazol-5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	479,2
229		336	1-(4-((2-(5-(1H-pirazol-4-il)tiazol-5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-metoxietanona	465,2
230		337	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	470,1
231		338	1-(4-(2-(6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)-2-metoxietanona	450,1
232		339	4-(2-(5-(1H-pirazol-4-il)tiazol-5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)-1-metilpiperazin-2-ona	407,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
233		340	5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)piridin-2-il)thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	485,1
234		341	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(piperazin-1-il)piridin-2-il)benzo[d]thiazol-2-amina	
235		342	1-((2-((6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]thiazol-2-il)amino)piridin-4-il)metil)pirrolidin-3-ol	393,1
236		343	(R)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[d]thiazol-2-amina	405,1
237		344	(R)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)thiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	406,1

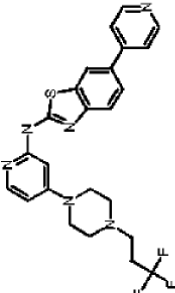
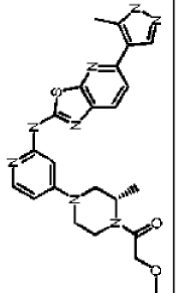
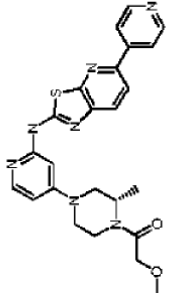
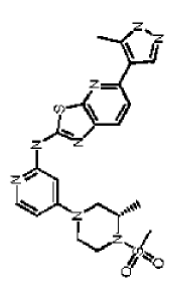
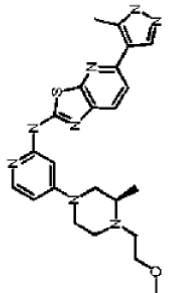
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
238		345	(S)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[ctiazol-2-amina	421, 1
239		346	(R)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[ctiazol-2-amina	421, 1
240		347	(S)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	422, 1
241		348	(R)-N-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	403, 2
242		349	N-(4-(isopropoximetil)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	367, 0
243		350	(S)-6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)benzo[ctiazol-2-amina	405, 1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
244		351	(R)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	422,1
245		352	(R)-N-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	402,1
246		353	(S)-N-(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	403,1
247		354	(S)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	418,1
248		355	(R)-N-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	418,1
249		356	N-(4-((ciclopentiloxi)metil)piridin-2-il)-6-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	392,1

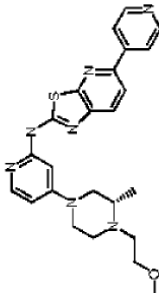
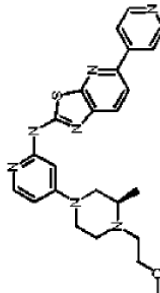
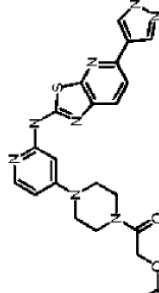
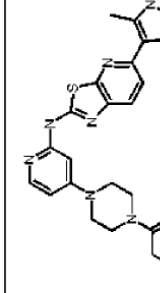
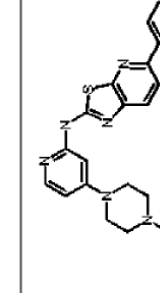
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
250		357	6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(((tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)oxi)metil)piridin-2-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	408,1
251		358	(<i>S</i>)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-((2-metilpirrolidin-1-il)metil)piridin-2-il)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	406,1
252		359	<i>N</i> -(4-(isopropoximetil)piridin-2-il)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[<i>d</i>]tiazol-2-amina	380,1
253		360	<i>N</i> -(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazolo [5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	465,2
254		361	5-(piridin-4-il)- <i>N</i> -(4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridin-2-amina	486,2

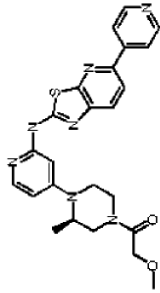
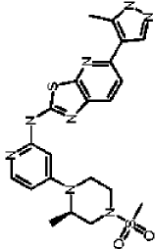
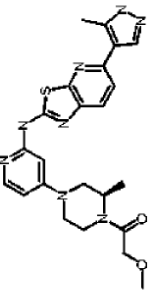
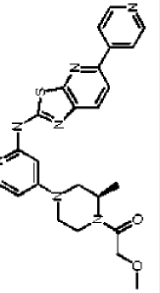
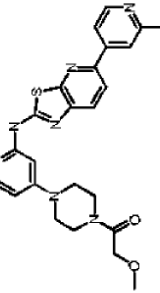
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
255		362	N-(4-(4-(2-isopropoxyetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	479,2
256		363	5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	489,0
257		364	N-(4-(4-(2-isopropoxyetil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	476,2
258		365	N-(4-(4-(1-metoxipropan-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	465,1
259		366	6-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)piridin-2-il)benzo[cthiazol-2-amina	488,1

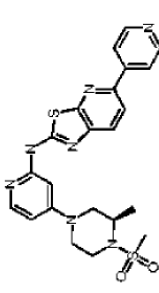
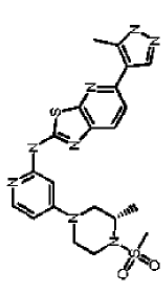
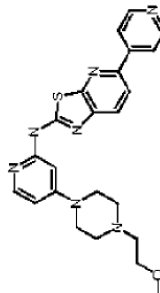
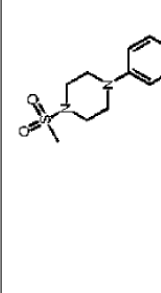
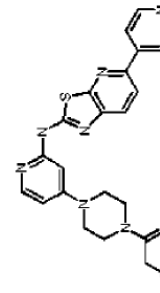
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
260		367	(S)-N-(4-(3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il) tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	482,1
261		368	N-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1 H-pirazol-4-il)benzo[d] tiazol-2-amina	464,1
262		369	N-(4-(4-(isopropilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il) tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	499,2
263		370	2,2-dimetil-1-(4-(2-((5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino) piridin-4-il)piperazin-1-il)propan-1-ona	477,1
264		371	N-(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina	475,2

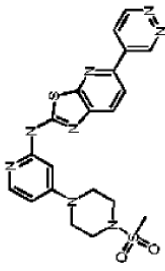
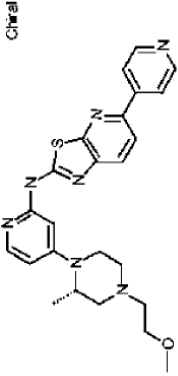
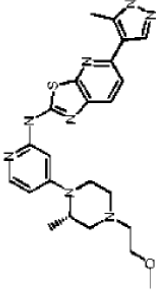
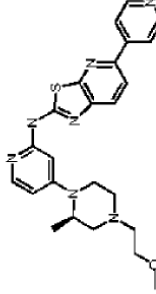
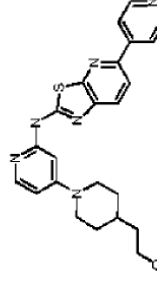
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
265		372	6-(piridin-4-il)-N-(4-(4-(3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)piridin-2-il)benzo[d] tiazol-2-il) amina	485, 1
266		373	(S)-2-metoxi-1-(2-metil-4-(2-((5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	479, 2
267		374	(S)-2-metoxi-1-(2-metil-4-(2-((5-(piridin-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	476, 1
268		375	(S)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)-N-(4-(3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	485
269		376	(R)-N-(4-(4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	465, 1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
270		377	6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)- <i>N</i> -(4-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)benzotiazol-2-amina	474,1
271		378	<i>N</i> -(4-(4-(2-isopropoxietil)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)-6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)benzotiazol-2-amina	478,2
272		379	(<i>R</i>)-2-metoxi-1-(3-metil-4-(2-((5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)tiazol-5,4-b)piridin-2-yl)amino)piridin-4-yl)piperazin-1-yl)etanona	479,2
273		380	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-yl)piridin-2-yl)-5-(piridin-4-yl)tiazol-5,4-b)piridin-2-amina	482,1
274		381	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-yl)piridin-2-yl)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-yl)tiazol-5,4-b)piridin-2-amina	465,2

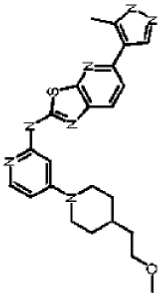
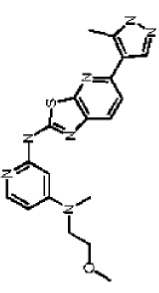
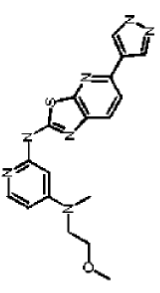
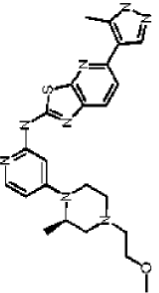
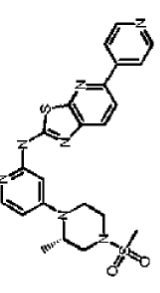
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
275		382	(S)-N-(4-(4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	462,1
276		383	(R)-N-(4-(4-(2-metoxietil)-3-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	462,1
277		384	1-(4-(2-(5-(1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)-2-isopropoxietanona	479,1
278		385	2-isopropoxi-1-(4-(2-(5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	493,1
279		386	2-isopropoxi-1-(4-(2-(5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	490,1

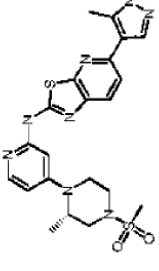
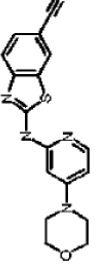
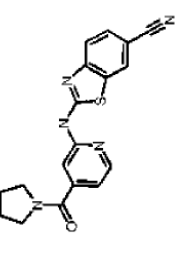
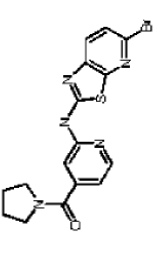
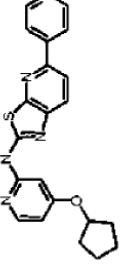
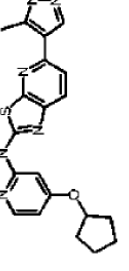
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
280		387	(R)-2-metoxi-1-(3-metil-4-(2-((5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	476,1
281		388	(R)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)-N-(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	485,1
282		389	(R)-2-metoxi-1-(2-metil-4-(2-((5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	479,2
283		390	(R)-2-metoxi-1-(2-metil-4-(2-((5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	476,1
284		391	2-metoxi-1-(4-(2-((5-(2-metilpiridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	476,1

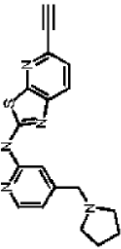
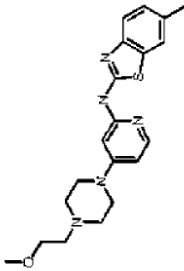
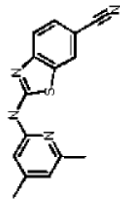
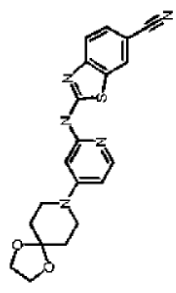
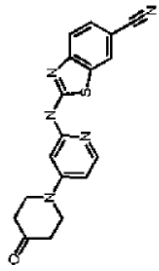
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
285		392	(R)-N-(4-(3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	482,0
286		393	(S)-5-(5-metil-1-H-pirazol-4-il)-N-(4-(3-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	485,1
287		394	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(2-metilpiridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	462,1
288		395	5-(2-metilpiridin-4-il)-N-(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	482,0
289		396	2-metoxi-1-(4-(2-((5-(piridazin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	463,0

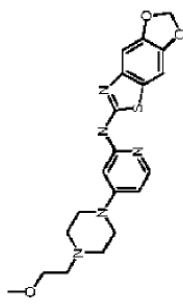
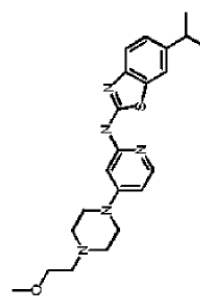
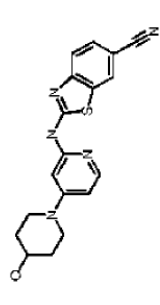
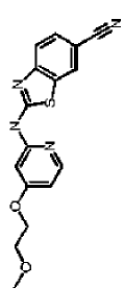
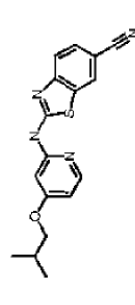
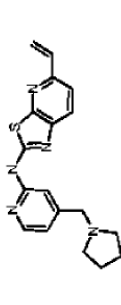
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
290		397	N-(4-(4-(2-metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridazin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	469, 1
291		398	(S)-N-(4-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	462, 1
292		399	(S)-N-(4-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	465, 1
293		400	(R)-N-(4-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	462, 1
294		401	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	447, 1

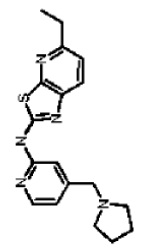
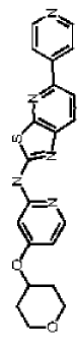
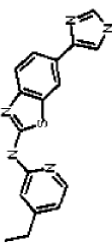
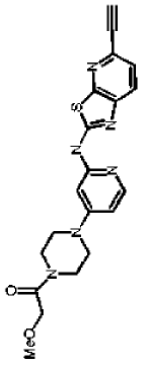
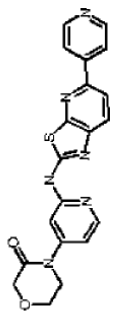
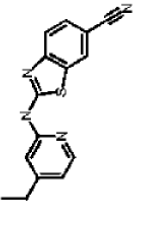

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
295		402	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	436,1
296		403	N ¹ -(2-metoxietil)-N ² -metil-N ² -(5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)piridina-2,4-diamina	393,1
297		404	N-(4-(1 S,4S)-5-(2-metoxietil)-2,5-diazabicciclol[2.2.1]heptan-2-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	463,1
298		405	5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazolol [5,4-b]piridin-2-amina	470,2
299		406	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(pirimidin-5-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	449,1

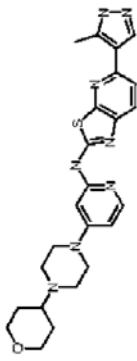
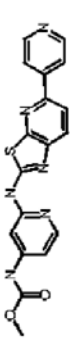
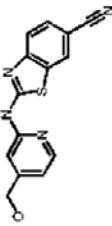

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
300		407	<i>N</i> -(4-(4-(2-metoxietil)piperidin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	450,1
301		408	<i>N</i> ² -(2-metoxietil)- <i>N</i> ⁴ -metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2,4-diamina	396,1
302		409	<i>N</i> ² -(5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)- <i>N</i> ⁴ -(2-metoxietil)- <i>N</i> ⁴ -metilpiridina-2,4-diamina	382,0
303		410	(<i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(2-metoxietil)-2-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	465,2
304		411	(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	482,0

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
305		412	(S)-5-(5-metil-1 H-pirazol-4-il)-N-(4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	485,1
306		413	2-((4-morfolinopiridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	337,9
307		414	2-((4-(pirolidina-1-carbonil)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	349,9
308		415	(2-((5-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)(pirolidin-1-il)metanona	403,78
309		416	N-(4-(ciclopentiloxi)piridin-2-il)-5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	390,0
310		417	N-(4-(ciclopentiloxi)piridin-2-il)-5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	393,1

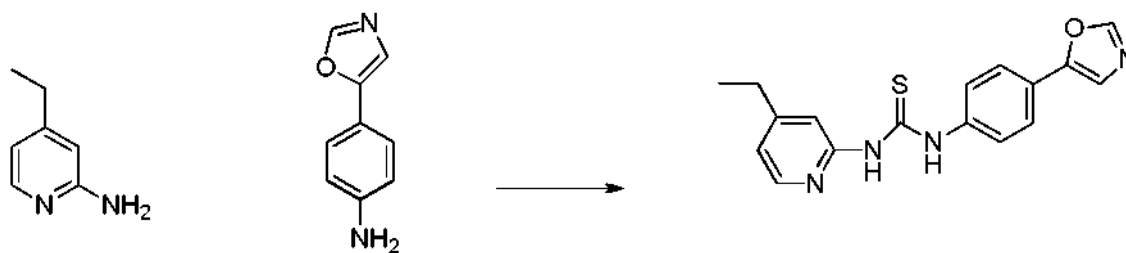
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
311		418	5-etinil-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	336,0
312		419	N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-metilbenzo[d]tiazol-2-amina	384,02
313		420	2-((4,6-dimetilpiridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	281,02
314		421	2-((4-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	394,0
315		422	2-((4-(4-oxopiperidin-1-il)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	349,97

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
316		423	N-(4-(4-(2-methoxyetil)piperazin-1-yl)piridin-2-il)-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]benzo[1,2-d]tiazol-6-amina	415,92
317		424	6-isopropil-N-(4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina	412,01
318		425	2-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	351,92
319		426	2-((4-(2-metoxietoxi)piridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	326,91
320		427	2-((4-isobutoxipiridin-2-il)amino)benzo[d]tiazol-6-carbonitrilo	324,96
321		428	N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)-5-vinitiazolo[5,4-b]piridin-2-amina	

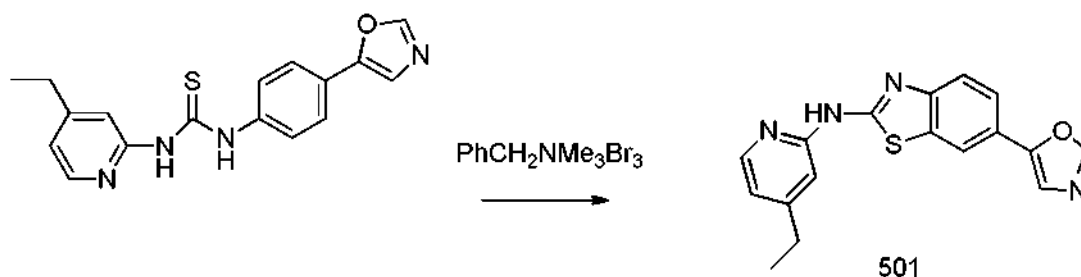
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
322		429	5-etil-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	
323		430	5-(piridin-4-il)-N-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-amina	406,1
324		431	N-(4-etilpiridin-2-il)-6-(1H-imidazol-4-il)benzol[d]tiazol-2-amina	321,92
325		432	1-(4-(2-((5-etil)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)-2-metoxietanona	409,0
326		433	4-(2-((5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)morfolin-3-ona	405,1
327		434	2-((4-etilpiridin-2-il)amino)benzol[d]tiazol-6-carbonitrilo	280,96
328		435	1,1-dimetil-3-(2-((5-(piridin-4-il)tiazolol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)urea	392,1

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
329		436	5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(4-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	477,1
330		437	(2-((5-(piridin-4-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)carbamato de metilo	379,1
331		438	2-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)benzo[<i>d</i>]tiazol-6-carbonitrilo	283,0
332		439	5-ciclopropil-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina	352,1

Ejemplo 333-Síntesis de *N*-(4-etilpiridin-2-il)-6-(oxazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina (Compuesto 501, Estructura 4 en el Esquema II, R¹ = etilo, R⁴ = 5-oxazolilo)

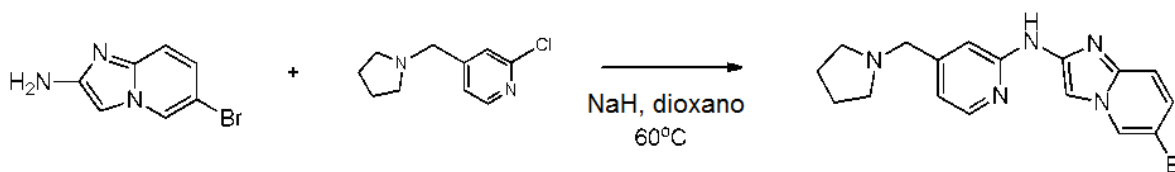


5 Una mezcla de 4-etilpiridin-2-amina (100 mg, 0,821 mmol) y bis(1-benzotriazolil)metanotiona (250 mg, 0,891 mmol) se disolvió en 5 ml de *N,N*-dimetilacetamida anhidra. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió 4-(oxazol-5-il)anilina (130 mg, 0,821 mmol) y la solución se agitó a 50 °C durante hora más. Después, se añadió agua (15 ml) y el precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío. El polvo de color castaño resultante se usó sin purificación adicional. MS calculada para C₁₇H₁₆N₄OS: 325,1045; [M+H]⁺, observado: 324,89.

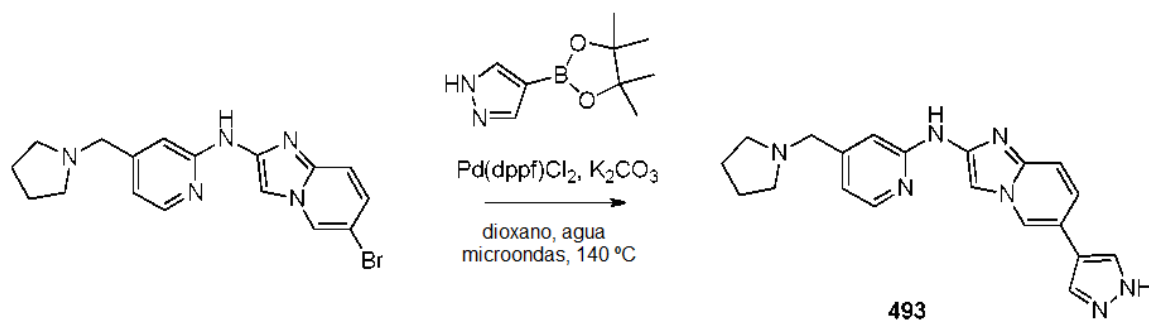


15 Se disolvió 1-(4-etilpiridin-2-il)-3-(4-(oxazol-5-il)fenil)tiourea (0,27 g, 0,8 mmol) en 5 ml de ácido acético. Después se añadió directamente tribromuro de benciltrimetilamonio (320 mg, 0,821 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C y se diluyó con 15 ml de agua. Después, la solución resultante se hizo básica a través de la adición de gránulos de KOH sólidos. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el producto en bruto en forma de un sólido de color castaño. Una porción del sólido se purificó por HPLC-rp proporcionando 0,6 mg de *N*-(4-etilpiridin-2-il)-6-(oxazol-5-il)benzo[*d*]tiazol-2-amina 501 en forma de un sólido de color amarillo. MS calculada para C₁₇H₁₄N₄OS: 323,0888; [M+H]⁺, observado: 322,93. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) 8,25-8,23 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4, 1H) 7,50 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,4, 1H), 2,68 (c, *J* = 7,7, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,7, 3H).

25 Ejemplo 334-Síntesis de 6-(1*H*-pirazol-4-il)-*N*-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-amina (Compuesto 493, estructura 10 en el Esquema III, R¹ = CH₂-*N*-pirrolidinilo, R⁴ = 4-pirazolilo)



30 A una solución de 6-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-amina (200 mg; 0,94 mmol) en THF seco (4 ml) se le añadió en porciones NaH (90 mg; 3,76 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a. media hora. Después, se añadió 2-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina (222 mg, 1,1 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 24 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de H₂O (20 ml) lentamente a 0 °C, se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna sobre sílice (DCM:MeOH = 15:1) para obtener 6-bromo-*N*-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-amina (110 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un sólido de color pardo.



5 A una solución de 6-bromo-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina (50 mg, 0,13 mmol) en dioxano/H₂O mixto (2 ml / 0,5 ml) se le añadieron el pinacol boronate éster (59,2 mg, 0,2 mmol), K₂CO₃ (55,6 mg, 0,4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (10,8 mg, 0,013 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla reaccionó en condiciones de microondas a 140 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se retiró a presión reducida, y el residuo se purificó por TLC prep. para proporcionar 6-(1H-pirazol-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina 493 (8,5 mg, rendimiento del 17,7 %). ¹H RMN (400 MHz MeOD) δ 8,93 (s, 1H), 8,47-8,45 (d, J = 5,2, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,06-8,03 (dd, J = 9,2, 1H), 7,85-7,82 (dd, J = 9,6, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,55-3,30 (m, 4H), 2,14 (s, 4H).

10

Ejemplos 335-352

15 Los compuestos 484-502 se prepararon de una manera similar a la descrita en los Ejemplos 333-334 y sus estructuras, nombres y números iónicos de masa molecular se resumen en la Tabla 2 (Ejemplo: Ej.; Compuesto: Comp.).

TABLA 2

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
335		484	2-((4-(hidroximetil)piridin-2-il)amino)imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo	
336		485	3-(2-((6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)isonicotinamido)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo	448,2
337		486	(S)-2-((6-cianoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida	348,2
338		487	2-((4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)amino)imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonitrilo	319,2

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
339		488	6-(piridin-3-il)- <i>N</i> -(4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina	371,1
340		489	1-(4-((2-((6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	428,1
341		490	1-(4-((2-((6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il)etanona	428,1
342		491	(2-((6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)piridin-4-il) metanol	318,1
343		492	<i>N</i> -(4-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina	386,1
345		494	1-(4-((2-((6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)metil)piperazin-1-il) etanona	417,7
346		495	<i>N</i> -(4-(piperazin-1-ilmetil)piridin-2-il)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina	375,1

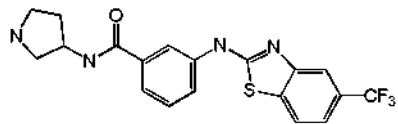
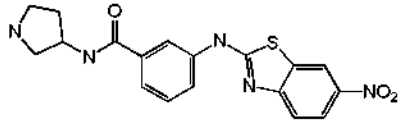
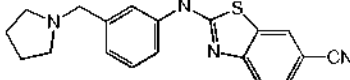
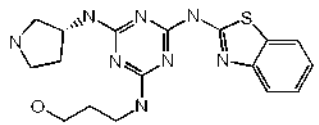
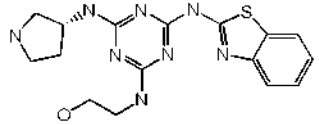
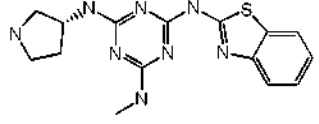
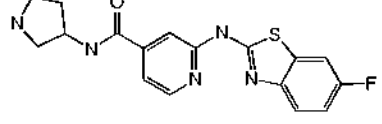
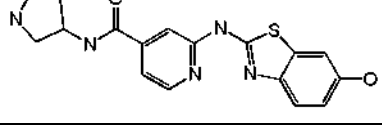
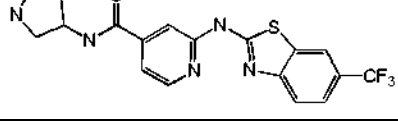
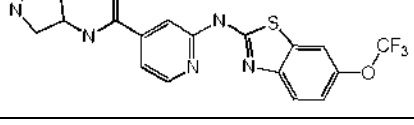
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre	[M+H] ⁺
347		496	(2-((6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)piridin-4-il) metanol	307,1
348		497	<i>N</i> -(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina	450,1
349		498	2-metoxi-1-(4-(2-((6-(piridin-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)piridin-4-il)piperazin-1-il)etanona	444,2
350		499	<i>N</i> -(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)-6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina	439,1
351		500	6-(5-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)- <i>N</i> -(4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)piridin-2-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-amina	453,1
352		502	(2-((6-(piridin-3-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)piridin-4-il) metanol	318,0

Ejemplos 353-430

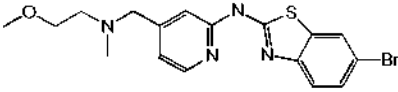
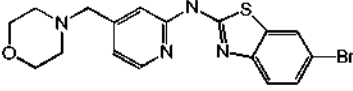
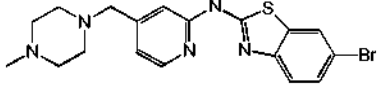
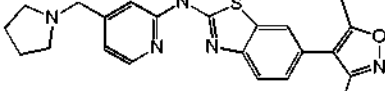
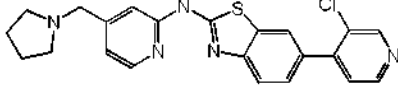
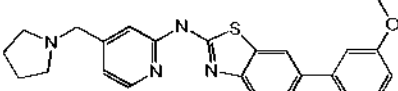
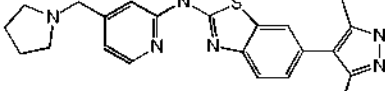
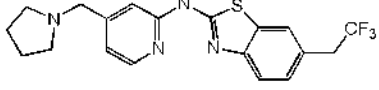
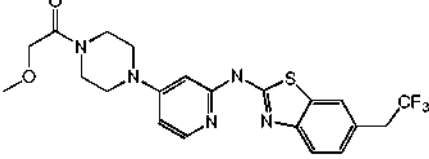
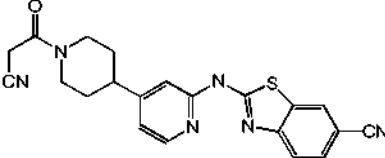
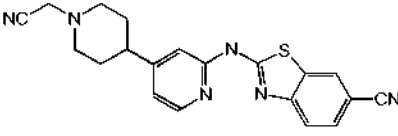
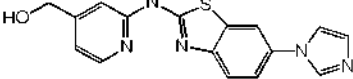
Los compuestos 503-580 se prepararon de una forma similar a la descrita en los Ejemplos 1-2 y 333-334, y sus estructuras y nombres se resumen en la Tabla 3 (Ejemplo: Ej.; Compuesto: Comp.).

5

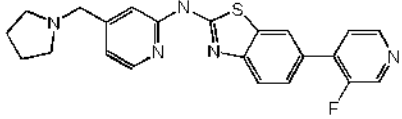
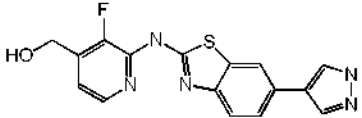
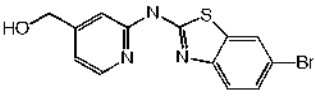
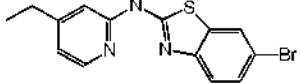
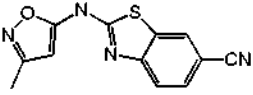
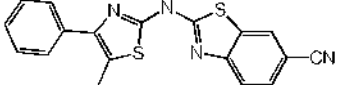
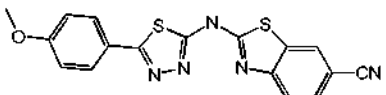
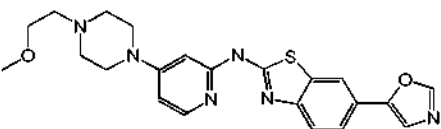
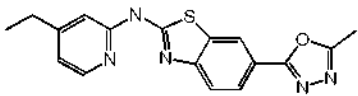
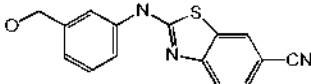
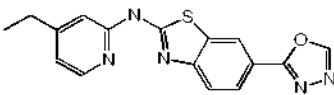
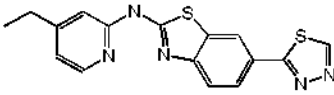
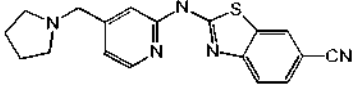
TABLA 3

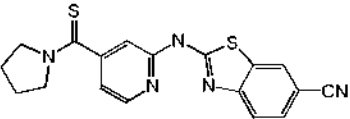
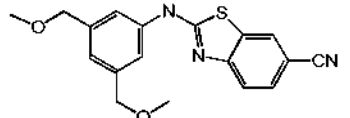
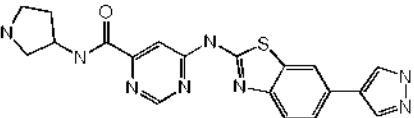
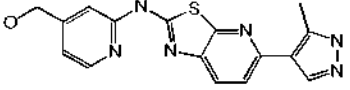
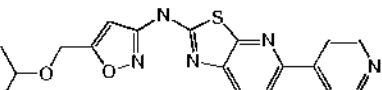
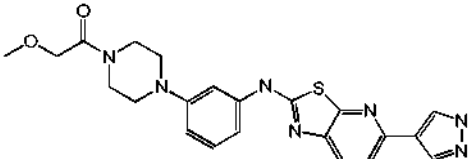
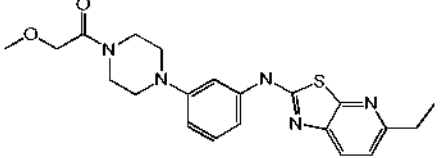
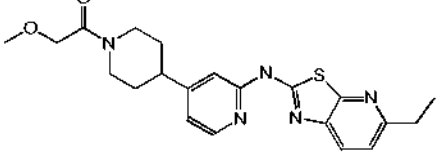
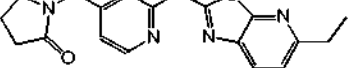
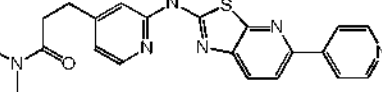
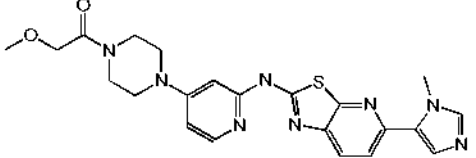
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
353		503	3-((5-trifluorometilbenzo[d]tiazol-2-il) amino)-N-(pirrolidin-3-il)benzamida
354		504	3-((6-nitrobenzo[d]tiazol-2-il) amino)-N-(pirrolidin-3-il)benzamida
355		505	2-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilamino)-6-cianobenzo[d]tiazol
356		506	(R)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-(3-hidroxiopropilamino)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazina
357		507	(R)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-(2-hidroxiethylamino)-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazina
358		508	(R)-2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-4-metilamino-6-(pirrolidin-3-ilamino)-1,3,5-triazina
359		509	2-((6-fluorobenzo[d]tiazol-2-il) amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
360		510	2-((6-hidroxi benzo[d]tiazol-2-il) amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
361		511	2-((6-trifluorometilbenzo[d]tiazol-2-il) amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
362		512	2-((6-trifluorometoxibenzo[d]tiazol-2-il) amino)-N-(pirrolidin-3-il)isonicotinamida

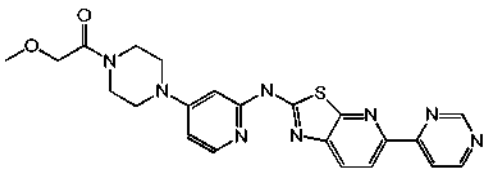
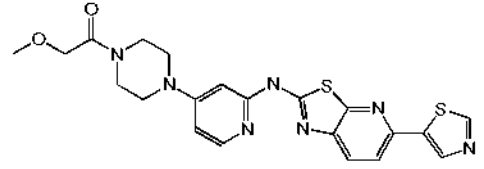
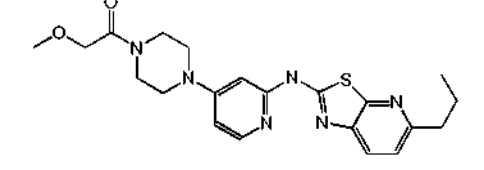
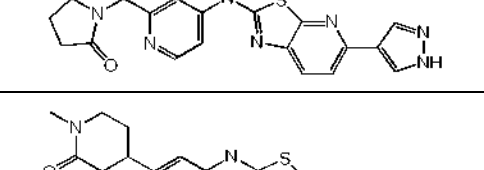
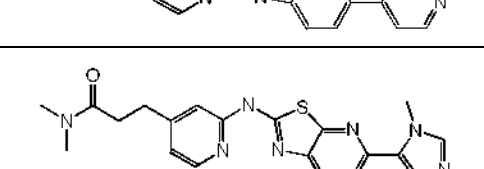
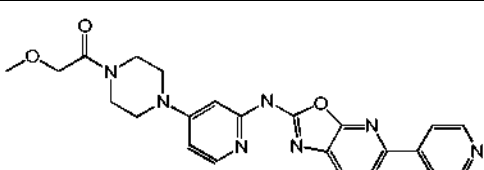
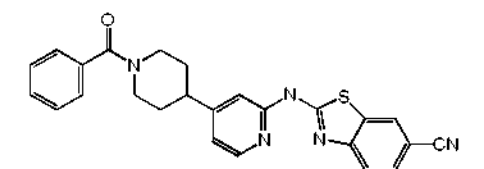
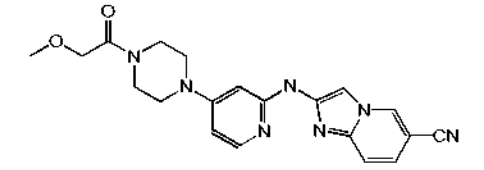
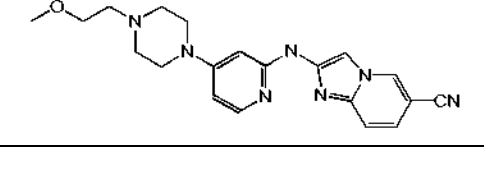

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
363		513	2-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-6-metil- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
364		514	2-((6-hidroximetilbenzo[d]tiazol-2-il) amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
365		515	(<i>R</i>)-2-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il) amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
366		516	(<i>S</i>)-2-((6-fenilbenzo[d]tiazol-2-il) amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
367		517	(<i>S</i>)-2-((6-metilsulfonilbenzo[d]tiazol-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
368		518	2-((quinolin-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
369		519	(<i>S</i>)-2-((6-cianoquinolin-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
370		520	(<i>R</i>)-2-((6- <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(2-metoxietil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
371		521	(<i>R</i>)-2-((6-morfolinobenzo[d]tiazol-2-il) amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)isonicotinamida
372		522	2-((6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)-4-pirimidinacarboxamida
373		523	5-((6-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il) amino)- <i>N</i> -(pirrolidin-3-il)nicotinamida

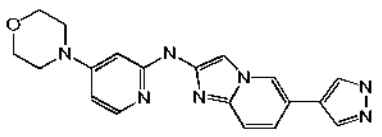
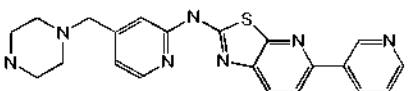
Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
374		524	2-((6-bromobenzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(N-metil-N-(2-metoxietil) aminometil)piridina
375		525	2-((6-bromobenzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(morfolinometil)piridina
376		526	2-((6-bromobenzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(4-metilpiperazinometil)piridina
377		527	2-((6-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)benzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina
378		528	2-((6-(3-cloropiridin-4-il)benzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina
379		529	2-((6-(3-metoxifenil)benzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina
380		530	2-((6-(3,5-dimetilpirazol-4-il)benzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina
381		531	2-((6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina
382		532	2-((6-(2,2,2-trifluoroetil)benzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(4-metoxiacetilpiperazin-1-il)piridina
383		533	2-((6-cianobenzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(1-cianoacetilpiperidin-4-il)piridina
384		534	2-((6-cianobenzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-(1-cianometilpiperidin-4-il)piridina
385		535	2-((6-(imidazol-1-il)benzo[d]thiazol-2-il)amino)-4-hidroximetilpiridina

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
386		536	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(1-(4-metoxifenil)acetil)piperidin-4-il)piridina
387		537	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(1-(3-ciclopentil-1-oxopropil)piperidin-4-il)piridina
388		538	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(1-(1-oxopropil)piperidin-4-il)piridina
389		539	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(1-(ciclopropilcarbonil)piperidin-4-il)piridina
390		540	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(1-(trifluoroacetil)piperidin-4-il)piridina
391		541	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)piridina
392		542	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(1-(metoxiacetil)piperidin-4-il)piridina
393		543	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(piperidin-4-il)piridina
394		544	2-((6-(pirazol-1-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
395		545	2-((6-(3-fluoropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil) piridina
396		546	2-((6-(pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il) amino)-4-hidroximetil-3-fluoropiridina
397		547	2-((6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-hidroximetilpiridina
398		548	2-((6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-etilpiridina
399		549	5-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-3-metilisoxazol
400		550	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-5-metil-4-feniltiazol
401		551	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-5-(4-metoxifenil)-1,3,4-tiadiazol
402		552	2-((6-(oxazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il) amino)-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridina
403		553	2-((6-(2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-etilpiridina
404		554	2-(3-hidroximetilfenil)amino-6-cianobenzo[d]tiazol
405		555	2-((6-(1,3,4-oxadiazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-etilpiridina
406		556	2-((6-(1,3,4-tiadiazol-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-etilpiridina
407		557	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)piridina

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
408		558	2-((6-cianobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-4-(pirrolidin-1-iltiocarbonil)piridina
409		559	2-(3,5-dimetoximetilfenil)amino-6-cianobenzo[d]tiazol
410		560	4-((6-(1 H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-N-(pirrolidin-3-il)-6-pirimidinacarboxamida
411		561	5-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(4-hidroximetilpiridin-2-ilamino)tiazolo [5,4-b]piridina
412		562	5-(piridin-4-il)-2-(5-isopropiloximetilisoxazol-3-ilamino) tiazolo[5,4-b]piridina
413		563	5-(1 H-pirazol-4-il)-2-(3-(4-metoxiacetilpiperazin-1-ilfenil)amino) tiazolo[5,4-b]piridina
414		564	5-etil-2-(3-(4-metoxiacetilpiperazin-1-ilfenil)amino)tiazolo[5,4-b]piridina
415		565	5-etil-2-(4-(1-metoxiacetilpiperidin-4-ilpiridin-2-il)amino)tiazolo[5,4-b]piridina
416		566	5-etil-2-(4-(pirrolidon-1-ilpiridin-2-il) amino)tiazolo[5,4-b]piridina
417		567	5-(piridina-4-il)-2-(4-(3-dimetilamino-3-oxopropil)piridin-2-il)amino)tiazolo[5,4-b]piridina
418		568	5-(1-metilimidazol-5-il)-2-(4-(4-metoxiacetilpiperazin-1-ilpiridin-2-il) amino)tiazolo[5,4-b]piridina

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
419		569	5-(pirimidin-4-il)-2-(4-(4-metoxiacetilpiperazin-1-ilpiridin-2-il) amino)tiazolo[5,4-b]piridina
420		570	5-(tiazol-5-il)-2-(4-(4-metoxiacetilpiperazin-1-ilpiridin-2-il) amino)tiazolo[5,4-b]piridina
421		571	5-propil-2-(4-(4-metoxiacetilpiperazin-1-ilpiridin-2-il)amino)tiazolo[5,4-b]piridina
422		572	5-(1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-(2-pirrolidon-1-ilmetilpiridin-4-il)amino)tiazob[5,4- <i>b</i>]piridina
423		573	5-(piridin-4-il)-2-(4-(1-metil-2-oxopiperidin-4-ilpiridin-2-il)amino)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridina
424		574	5-(1-metilimidazol-5-il)-2-(4-(2-dimetilaminocarboniletíl)piridin-2-il)amino)tiazolo[5,4- <i>b</i>]piridina
425		575	5-(piridina-4-il)-2-(4-(4-metoxiacetilpiperazin-1-ilpiridin-2-il) amino)oxazolo[5,4- <i>b</i>]piridina
426		576	2-((6-cianobenzo[<i>d</i>]tiazol-2-il)amino)-4-(1-fenilcarbonilpiperidin-4-il)piridina
427		577	6-ciano-2-(4-(4-metoxiacetil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina
428		578	6-ciano-2-(4-(4-(2-metoxietil) piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina

Ej.	Estructura	Comp.	Nombre
429		579	6-(1H-pirazol-4-il)-2-(4-morfolmopiridin-2-ilamino)imidazo[1,2-a]piridina
430		580	5-(piridin-3-il)-2-(4-(piperazin-1-ilmetilpiridin-2-il)amino)tiазolo[5,4-b] piridina

Ejemplo 431-Ensayo de inhibición

5 El siguiente ensayo es útil para evaluar compuestos de ensayo para la inhibición de la actividad de IRAK-1 o IRAK-4 cinasa. Se recubren placas de microtitulación de poliestireno de 96 pocillos con neutravidina para IRAK-1 o estreptavidina para IRAK-4 (10 mg/ml en PBS, durante una noche a 4 °C). La solución de revestimiento se elimina y en 80 µl/pocillo, se añade una mezcla de reacción de cinasa (para IRAK-1: Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 2 mM, NaF 1 mM, benzamidina 0,5 mM, DTT 1 mM, ATP 3 µM, 1 mM de péptido de sustrato biotinilado bio-ARFSRFAGSSPSQSSMVAR, secuencia derivada de IRAK-1; para IRAK-4: Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 2 mM, NaF 1 mM, benzamidina 0,5 mM, DTT 1 mM, glicerol al 10 %, ATP 10 µM, 1 mM de péptido de sustrato biotinilado bio-RRRVVTSPARRS, secuencia derivada de GFAP).

15 En 10 µl/pocillo en un ensayo DMSO, los compuestos se añaden cubriendo un intervalo de concentración final de 1 nM a 30 mM. Se añade enzima IRAK-1 o IRAK-4 recombinante de longitud completa (sistema de expresión de baculovirus) en 10 µl de tampón que contiene Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, EGTA 2 mM, benzamidina 0,5 mM, DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, y glicerol 10 % (IRAK-4 solo) para iniciar la reacción de cinasa. La mezcla de reacción se incuba a temperatura ambiente durante 60 minutos en un agitador. Durante esta incubación, el péptido de sustrato se fosforila por la cinasa y se captura en la superficie de los pocillos mediante neutravidina o estreptavidina, respectivamente. La placa se lava 3 veces con 150 µl de agua destilada para finalizar la reacción y eliminar los componentes de la mezcla de reacción. Se inicia una técnica de detección de ELISA quimioluminiscente convencional mediante la adición de 100 µl/pocillo de anticuerpo primario (anticuerpo monoclonal YC10, generado para reconocer el epítipo fosforilado en el péptido de sustrato; uso en dilución 1:20.000 para IRAK-1 y dilución 1:10.000 para IRAK-4) premezclado con un anticuerpo secundario anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (disponible comercialmente a partir de varias fuentes, uso en dilución 1:10.000) en PBS que contiene BSA al 2 %. La solución se incuba a temperatura ambiente durante 40 min en un agitador, luego se lava 3 veces con 150 µl de agua. Se añaden 100 µl de sustrato HRP SuperSignal diluido 10x (de Pierce) y después de 5 minutos de incubación, la señal quimioluminiscente es capturada por un luminómetro Labsystems LuminoSkan. Se determina el punto de inhibición del 50 % de la actividad de la enzima IRAK-1 o IRAK-4 (CI₅₀). La Tabla 4 resume los datos obtenidos usando un ensayo sustancialmente similar al método anterior (Compuesto: Comp.).

TABLA 4

Comp.	CE ₅₀	Comp.	CE ₅₀	Comp.	CE ₅₀	Comp.	CE ₅₀
101	A	110	A	120	A	130	A
137	A	150	A	160	A	170	A
180	A	190	A	200	A	210	A
220	A	230	A	240	A	250	A
260	A	270	A	280	A	290	A
300	A	310	A	320	A	330	A
340	A	350	A	360	A	370	A
380	A	390	A	401	A	410	A
420	A	430	A	439	A	484	B
490	A	500	A	510	B	521	B
530	B	540	A	553	B	560	B
570	A	580	B				

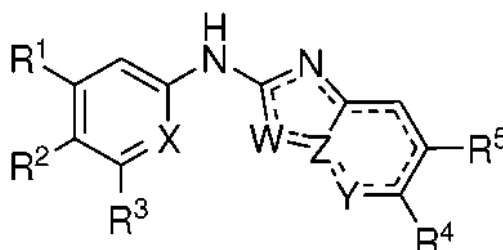
5 Debe interpretarse que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada se proporcionan solamente a modo de ejemplo y explicación, y no restringen las realizaciones reivindicadas. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural, a menos que se indique específicamente otra cosa. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Además, el uso del término "incluir", así como otras formas, tales como "incluye", e "incluido", no es limitante. El término "que comprende" tal como se usa en el presente documento es sinónimo de "incluir", "contener", o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas adicionales, elementos o etapas de métodos adicionales que se hayan mencionado.

10 Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y otros que se usan en la memoria descriptiva están previstos como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique otra cosa, los parámetros numéricos expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. Al final, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique la prioridad de la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a
15 la luz del número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.

La descripción anterior divulga varios métodos y materiales de la presente invención. Esta invención es susceptible a modificaciones en los métodos y materiales, así como alteraciones en los métodos y equipos de fabricación. Dichas modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una consideración de esta divulgación o práctica de la invención divulgada en el presente documento.
20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I-A):



(I-A)

o una sal del mismo,
en la que

--- es un enlace sencillo o doble;

W se selecciona de S y O;

Y es N o CR⁹;

Z es C;

X es N o CR⁵, en la que R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloheteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R¹ se selecciona de halógeno, OR⁶, CN, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, CH₂NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, CONR⁷R⁸, SO₃R⁶, y SO₂NR⁷R⁸;

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, OR⁶, NR⁷R⁸, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo no aromático opcionalmente sustituido, un carbociclo opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, SO₃R⁶, SO₂R⁶ y SO₂NR⁷R⁸;

R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloheteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; o R⁴ y R⁵ están unidos para formar un anillo no aromático opcionalmente sustituido;

cada R⁶ se selecciona independientemente entre un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, y un anillo no aromático opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente condensado con un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, hidrógeno, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido;

cada R⁷ y R⁸ se selecciona independientemente de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo no aromático opcionalmente sustituido, cada uno opcionalmente condensado con un arilo sustituido o un heteroarilo sustituido, hidrógeno, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, y un heteroalquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, o R⁷ y R⁸ están unidos para formar un anillo no aromático opcionalmente sustituido;

R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR⁶, CN, NR⁷R⁸, CH₂OR⁶, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un anillo no aromático opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un heteroalquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, CO₂R⁶, SO₃R⁶, y SO₂NR⁷R⁸;

A es un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido;

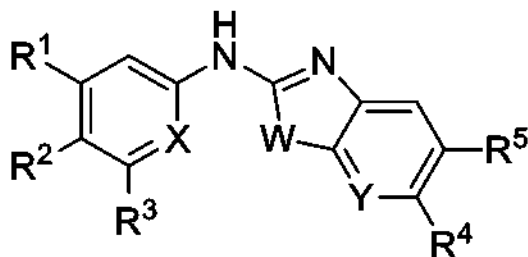
cada grupo opcionalmente sustituido está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, heterohaloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, anillo no aromático, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tioclanato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, =O, =S, amino, y derivados protegidos de grupos amino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, un arilo opcionalmente sustituido, y un heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que, si R^4 es pirazolilo, el pirazolilo no está sustituido con grupos arilo o heteroarilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que si R^4 es oxazolilo, isoxazolilo, o imidazoilo, el oxazolilo, isoxazolilo, o imidazoilo no está sustituido con grupos arilo o heteroarilo.

10 5. El compuesto de la reivindicación 1, representado por la Fórmula (III):



(III)

o una sal del mismo.

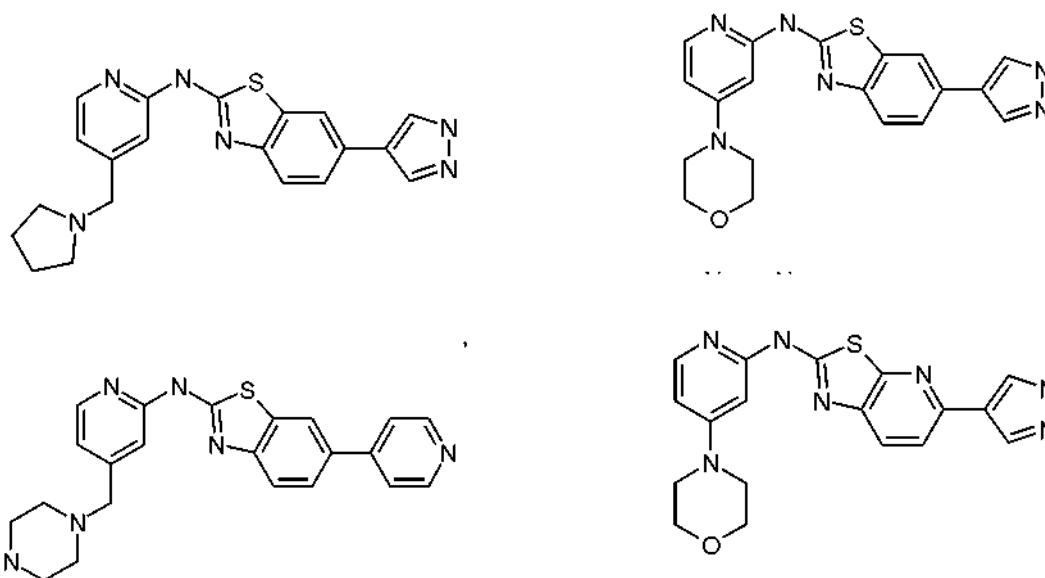
15 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que W es S.

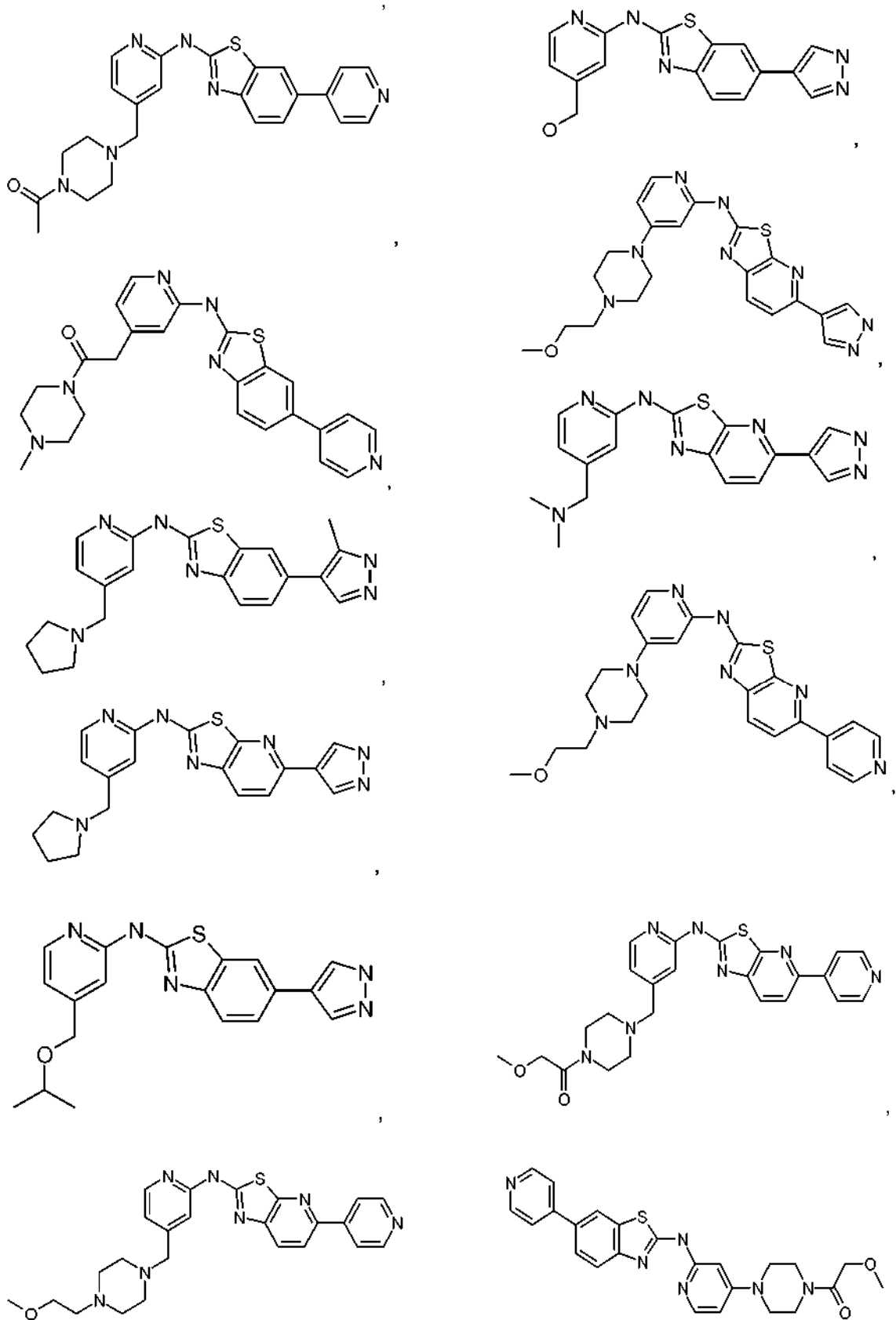
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^4 se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazolilo, ciano, triazolilo, oxazolilo, pirimidinilo, piridazinilo, y alquilo C_1-C_6 .

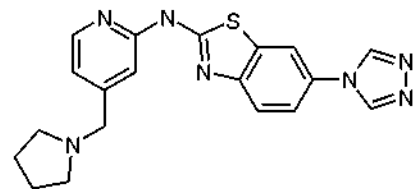
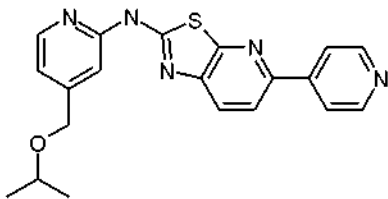
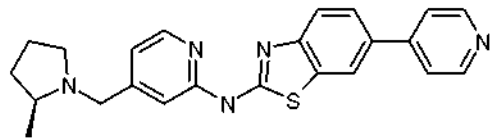
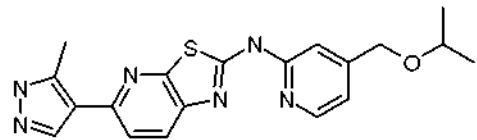
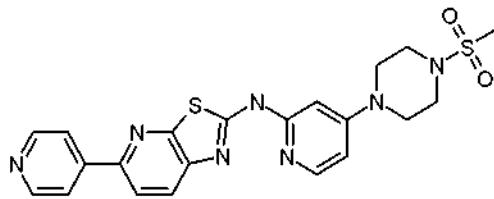
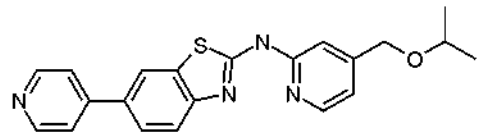
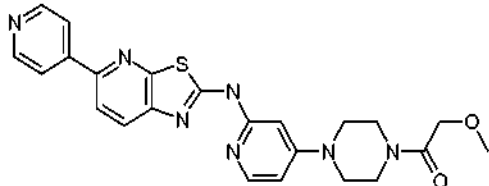
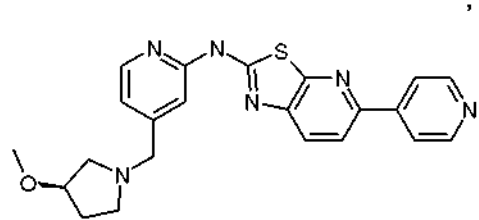
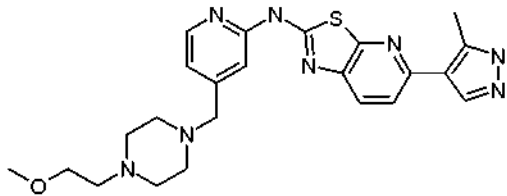
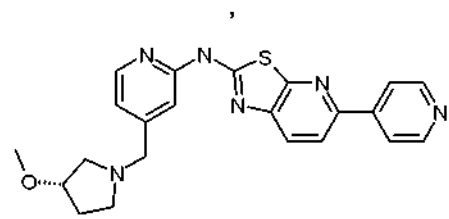
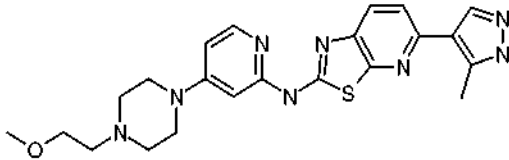
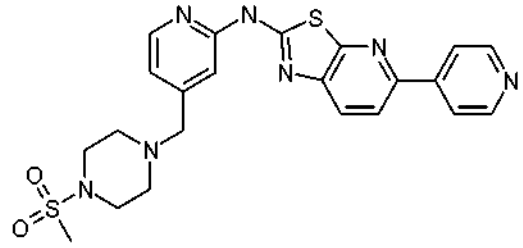
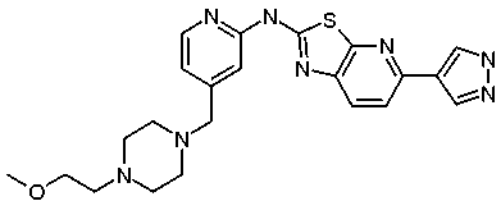
20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que Y es N.

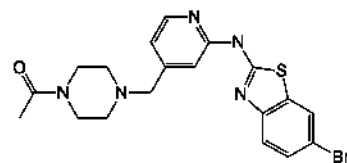
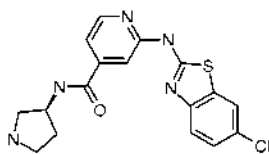
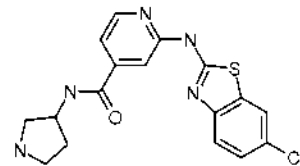
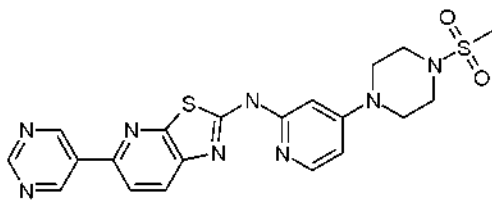
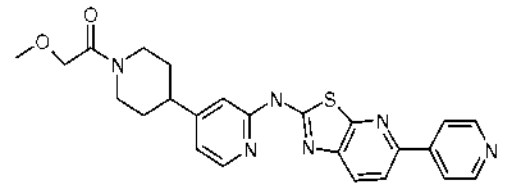
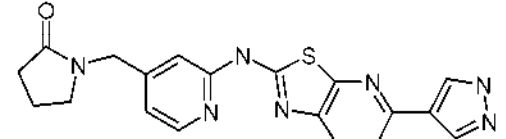
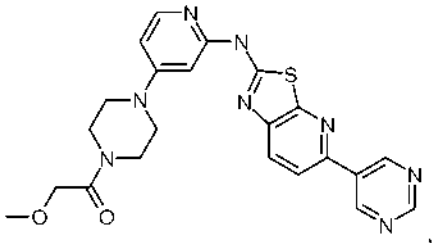
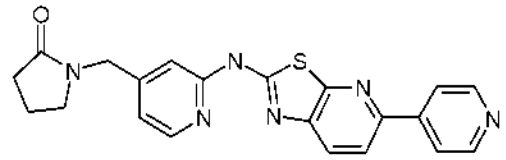
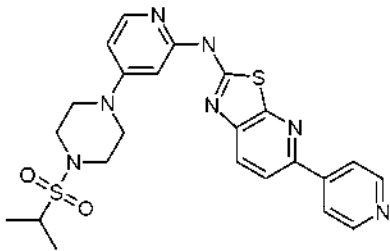
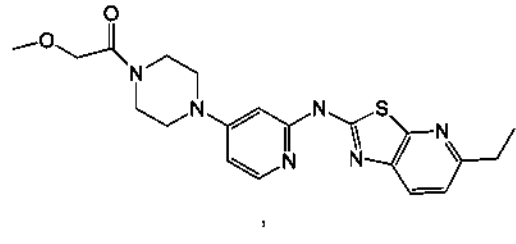
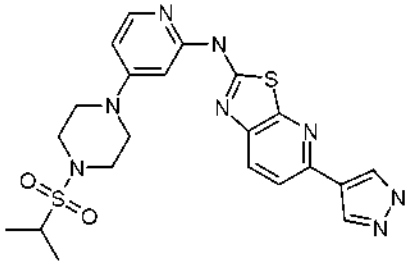
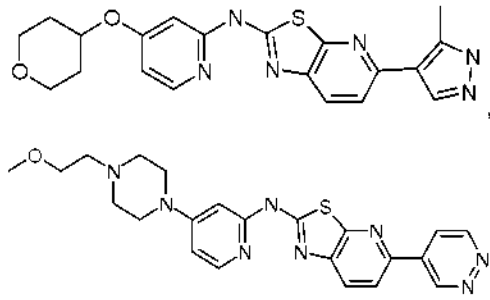
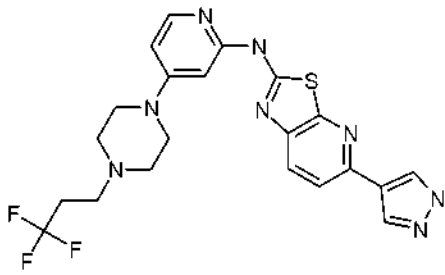
9. El compuesto de las reivindicaciones 5 o 6, en el que X es N.

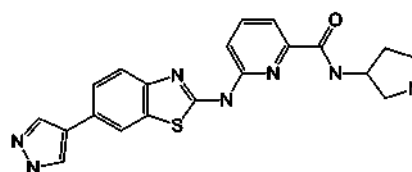
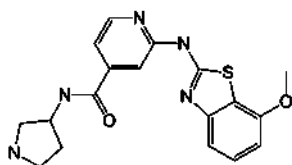
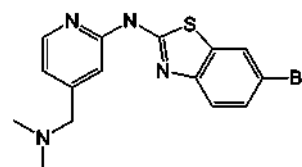
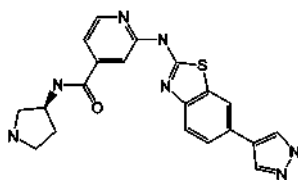
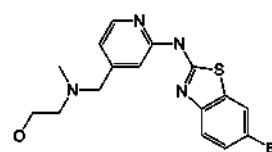
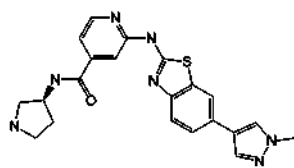
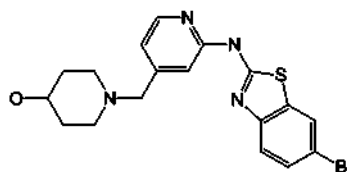
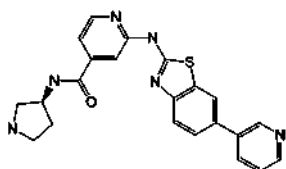
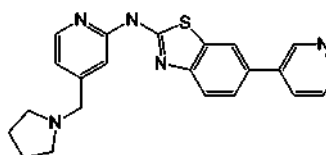
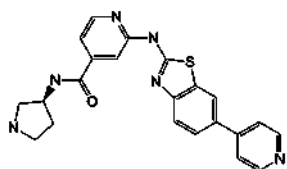
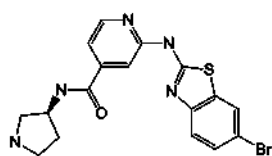
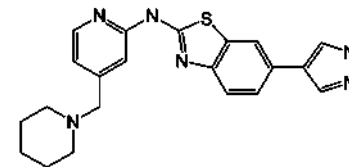
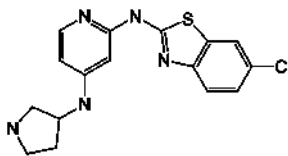
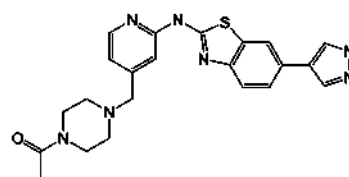
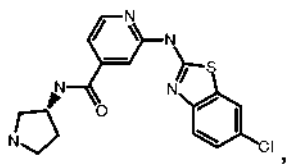
25 10. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

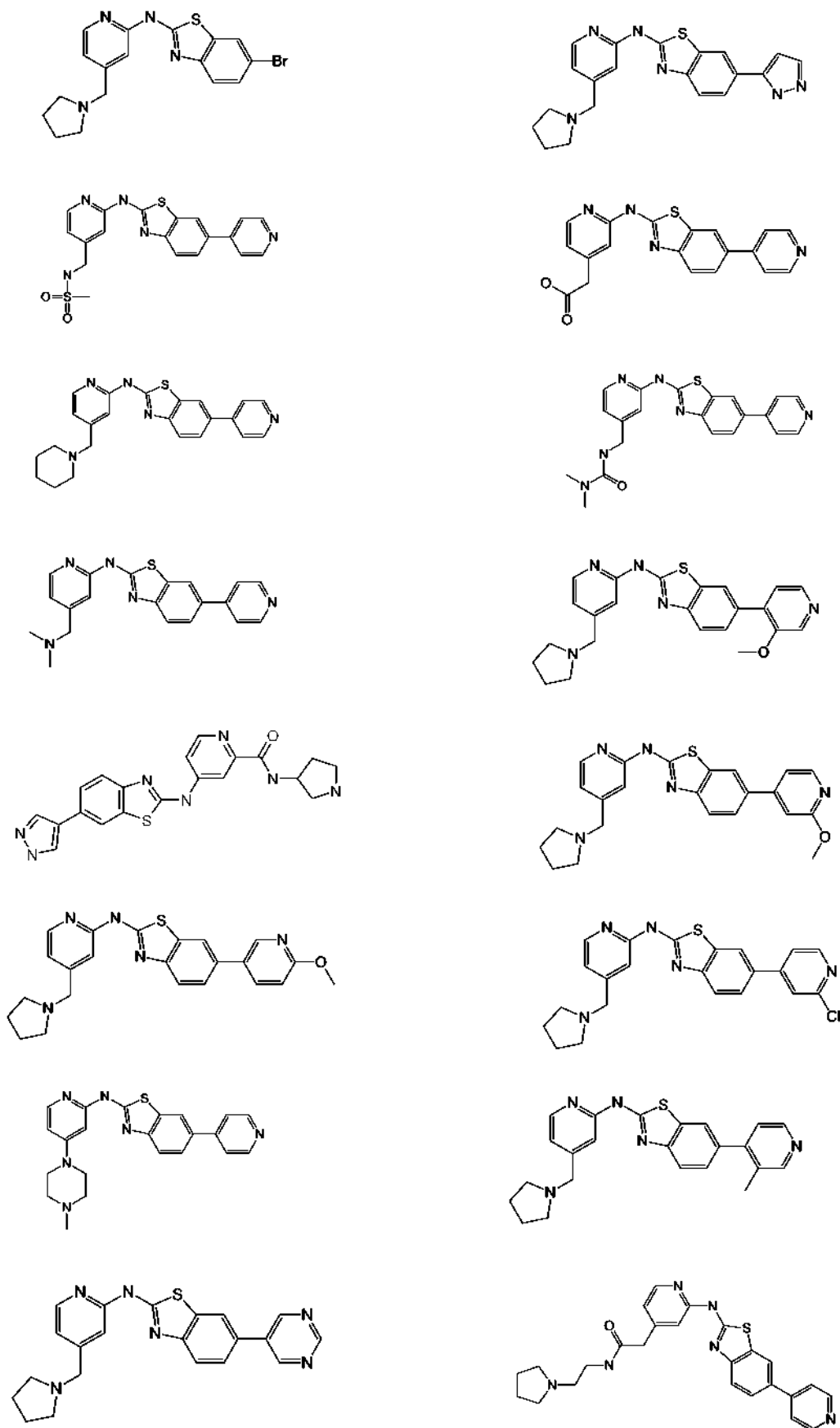


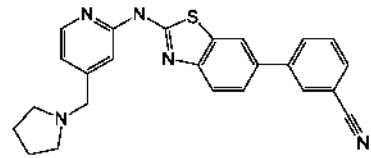
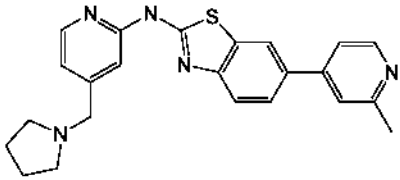
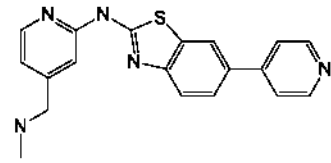
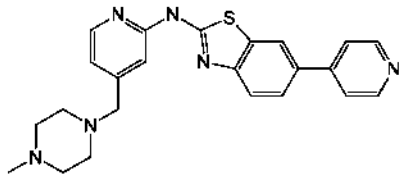


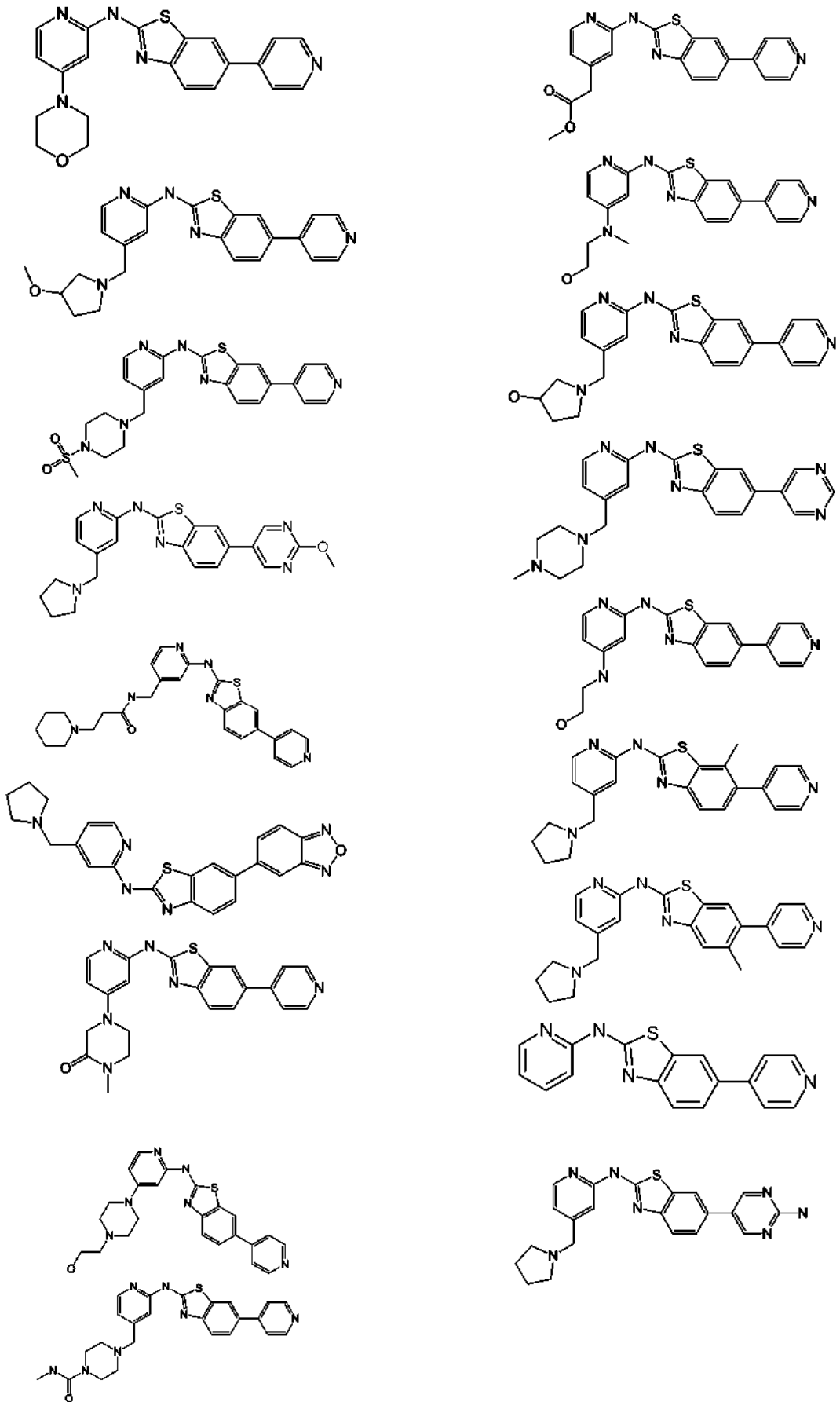


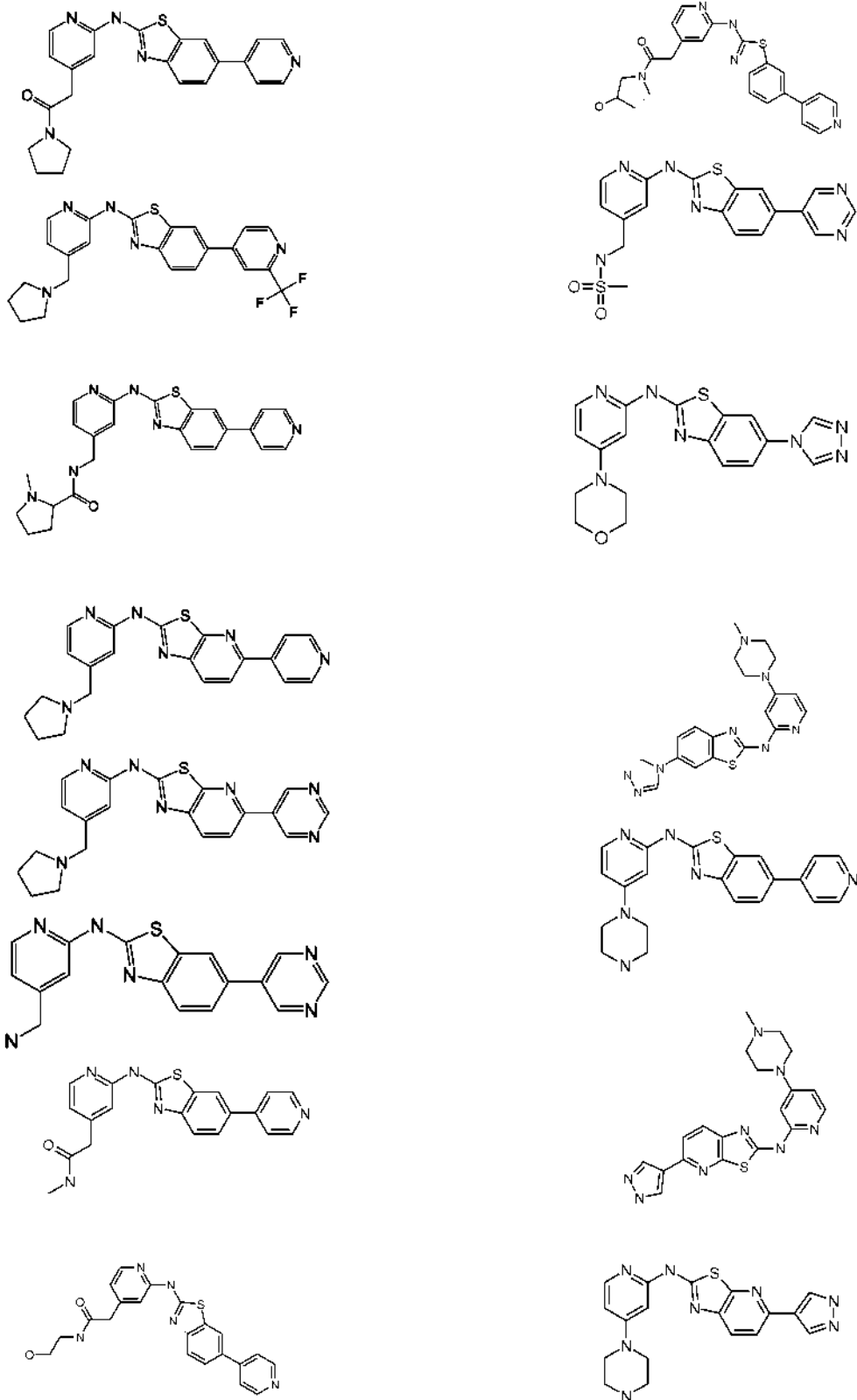


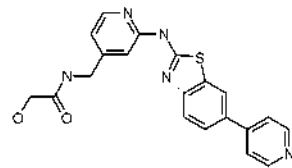
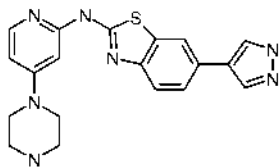
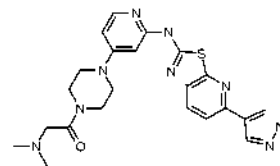
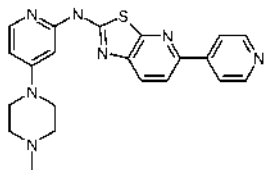
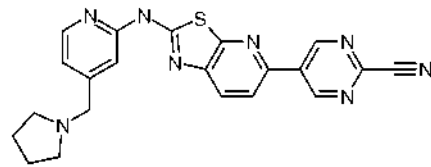
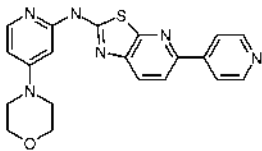
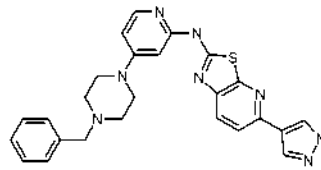
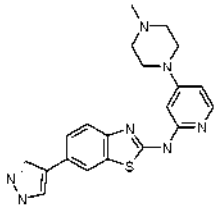
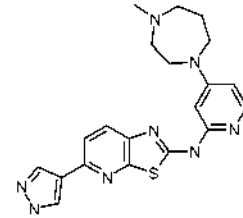
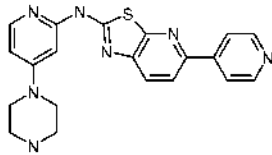
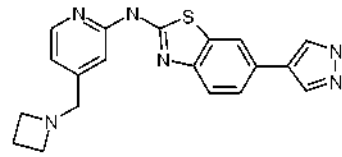
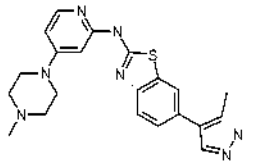
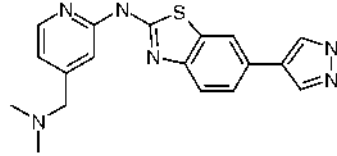
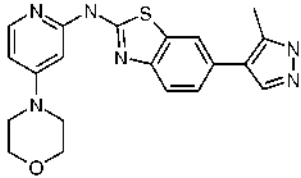
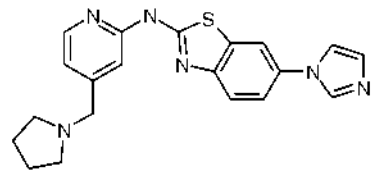
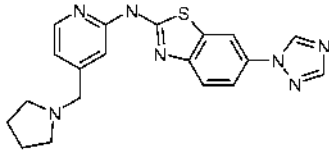


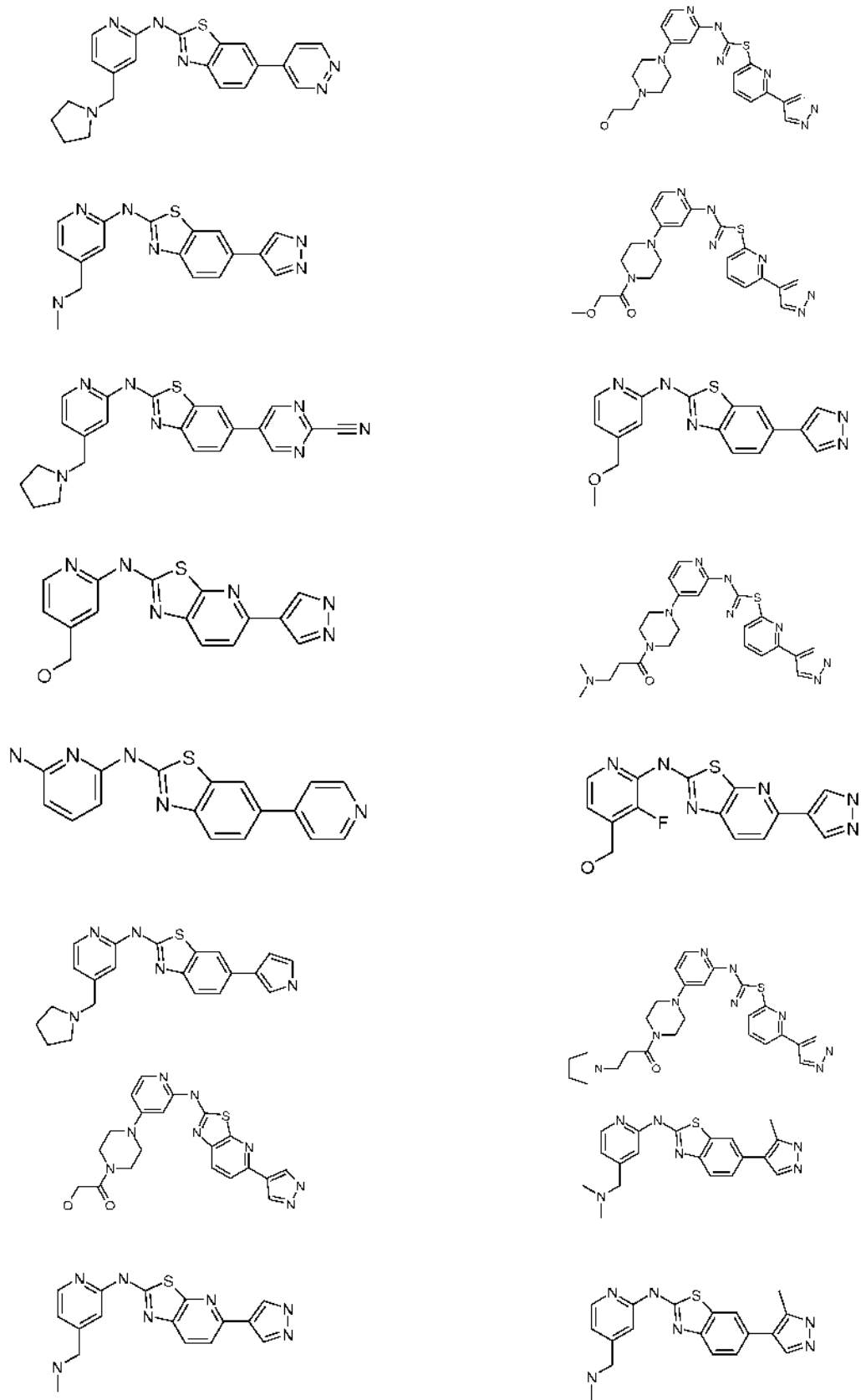


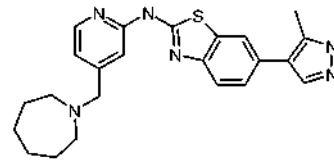
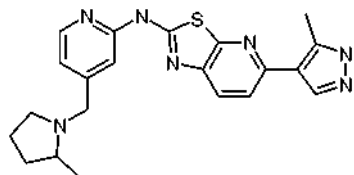
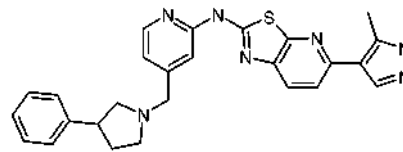
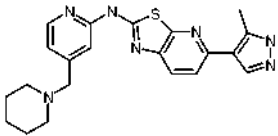
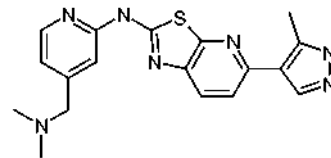
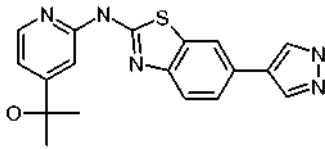
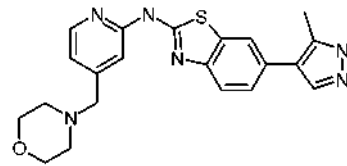
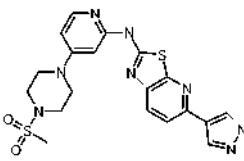
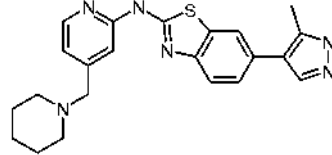
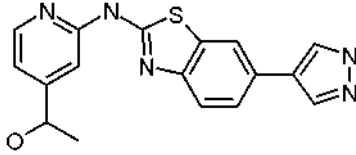
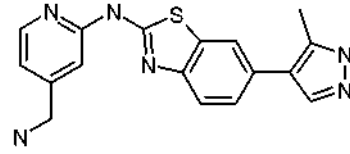
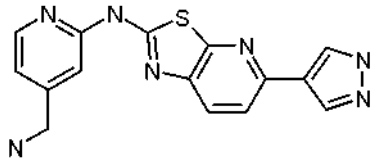


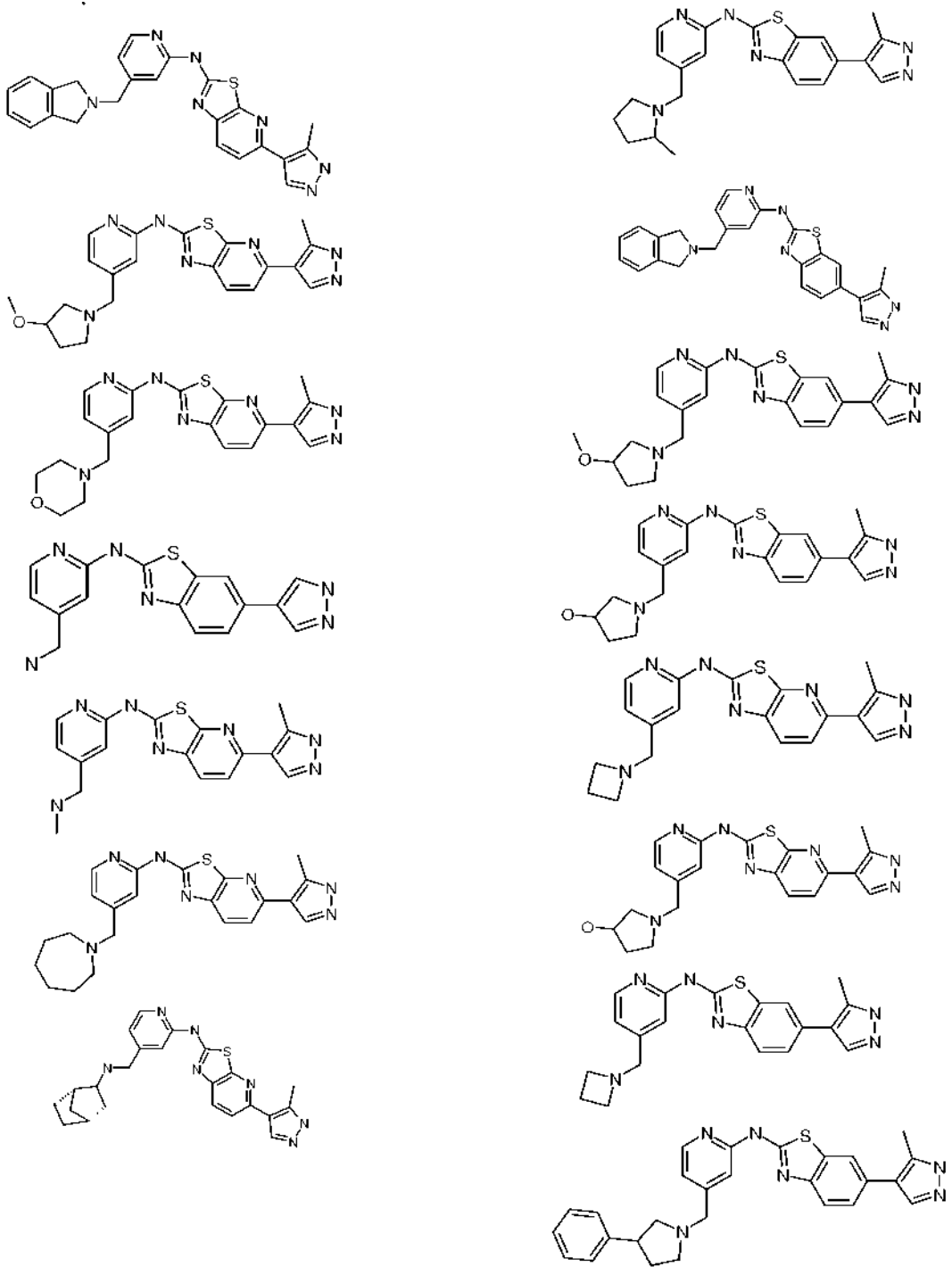


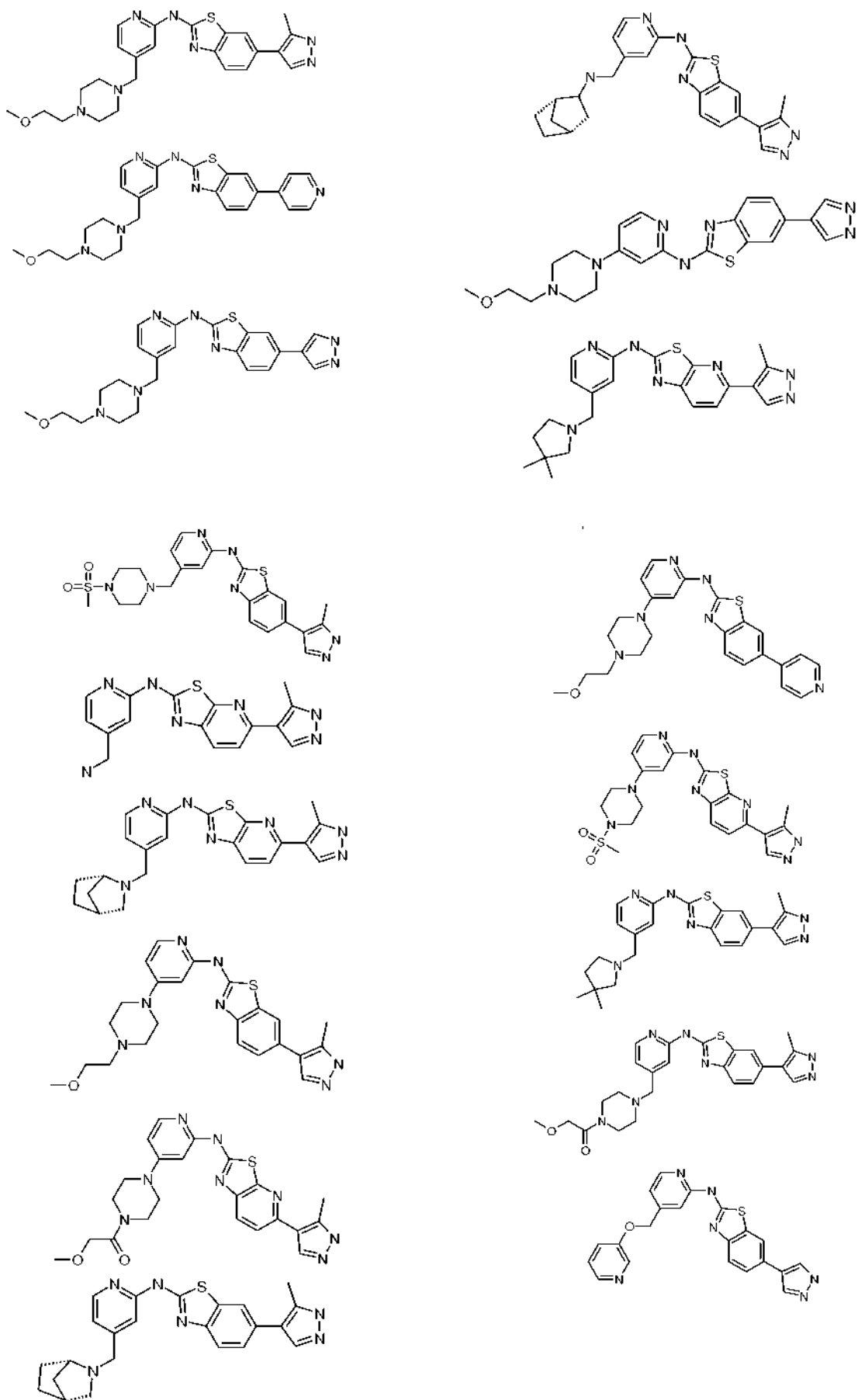


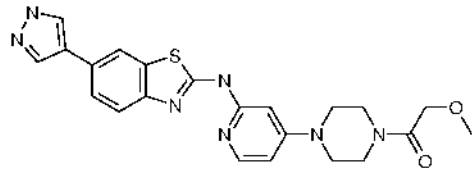
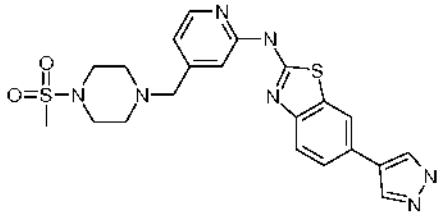
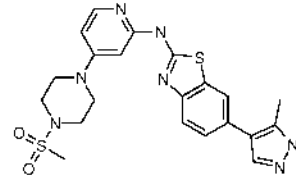
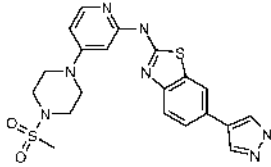
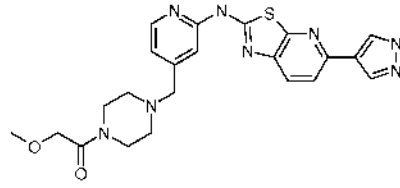
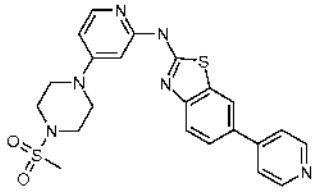


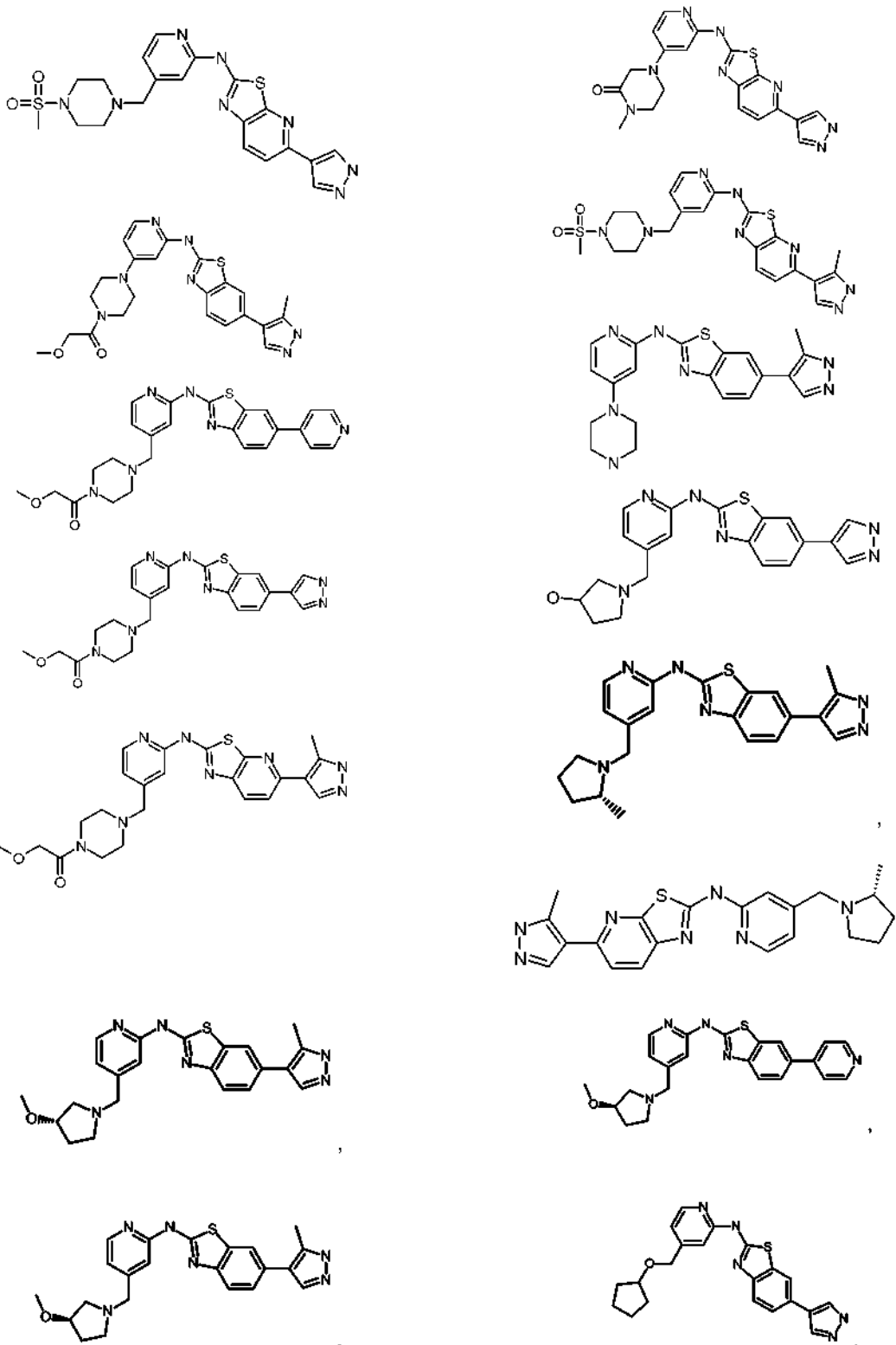


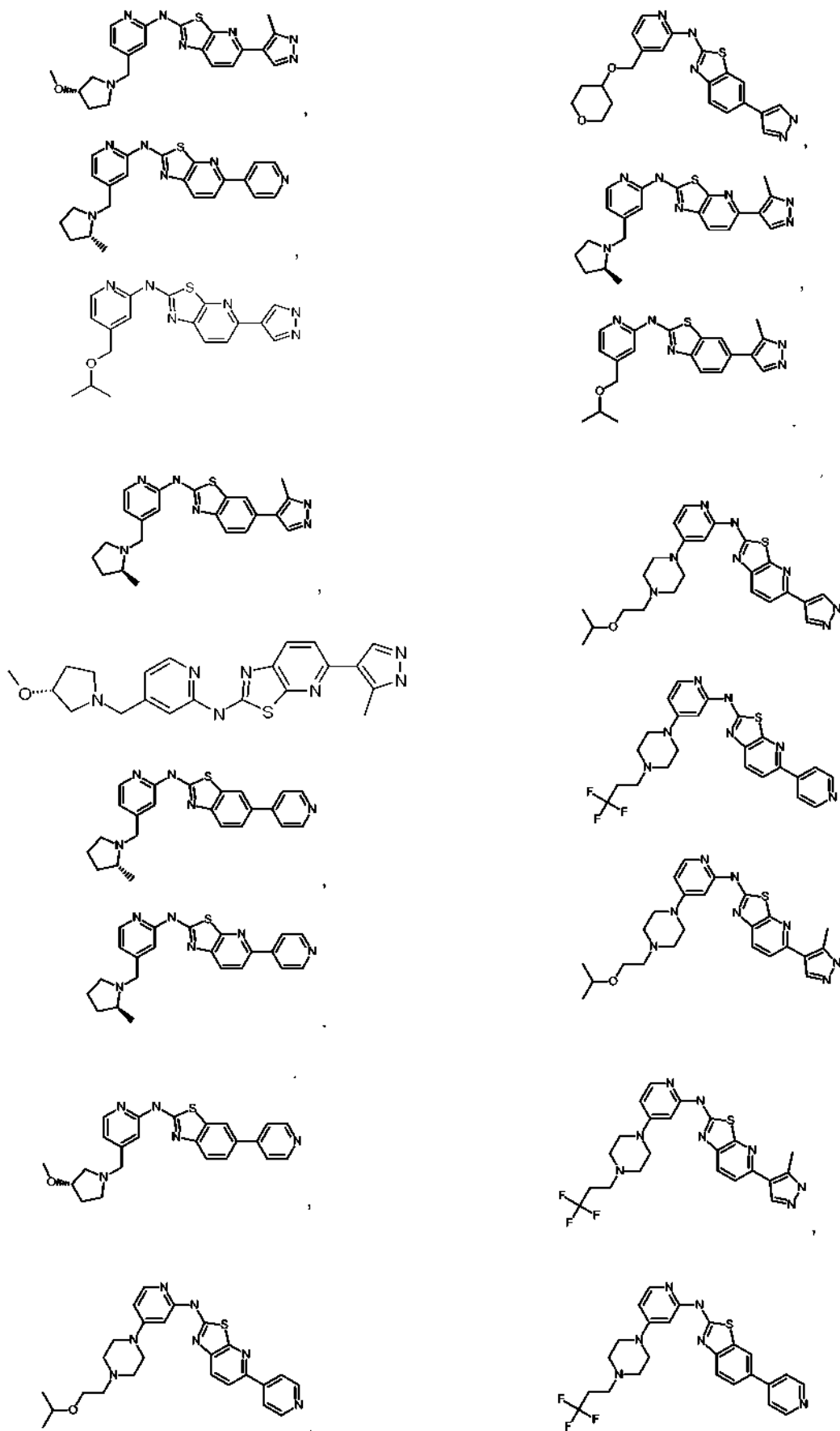


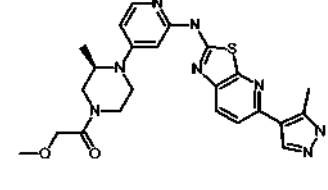
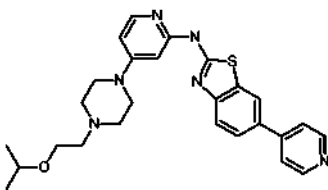
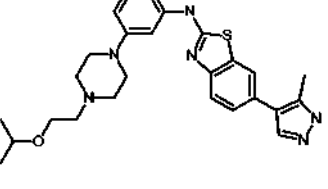
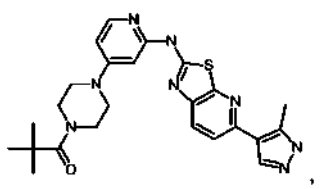
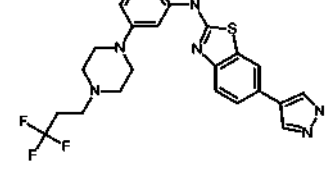
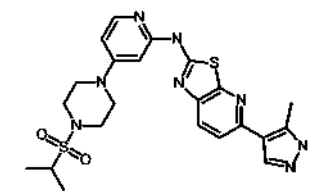
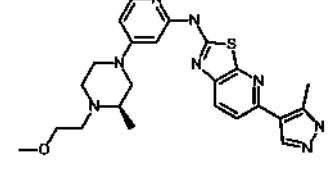
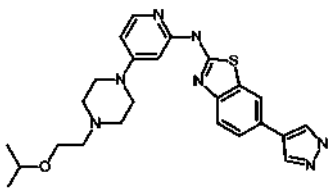
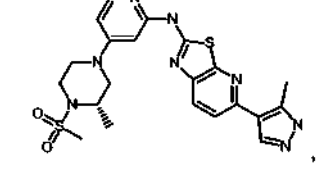
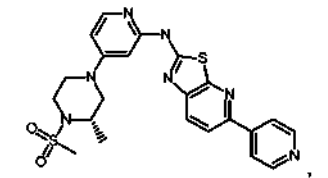
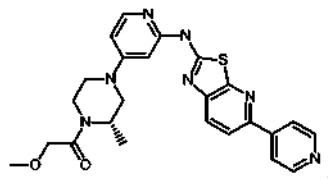
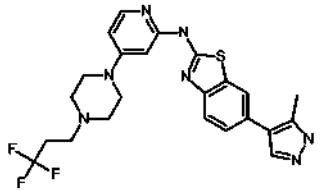
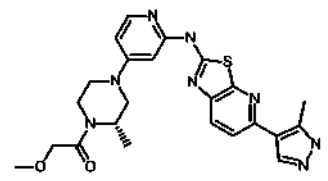
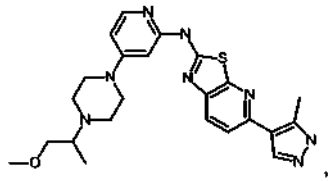


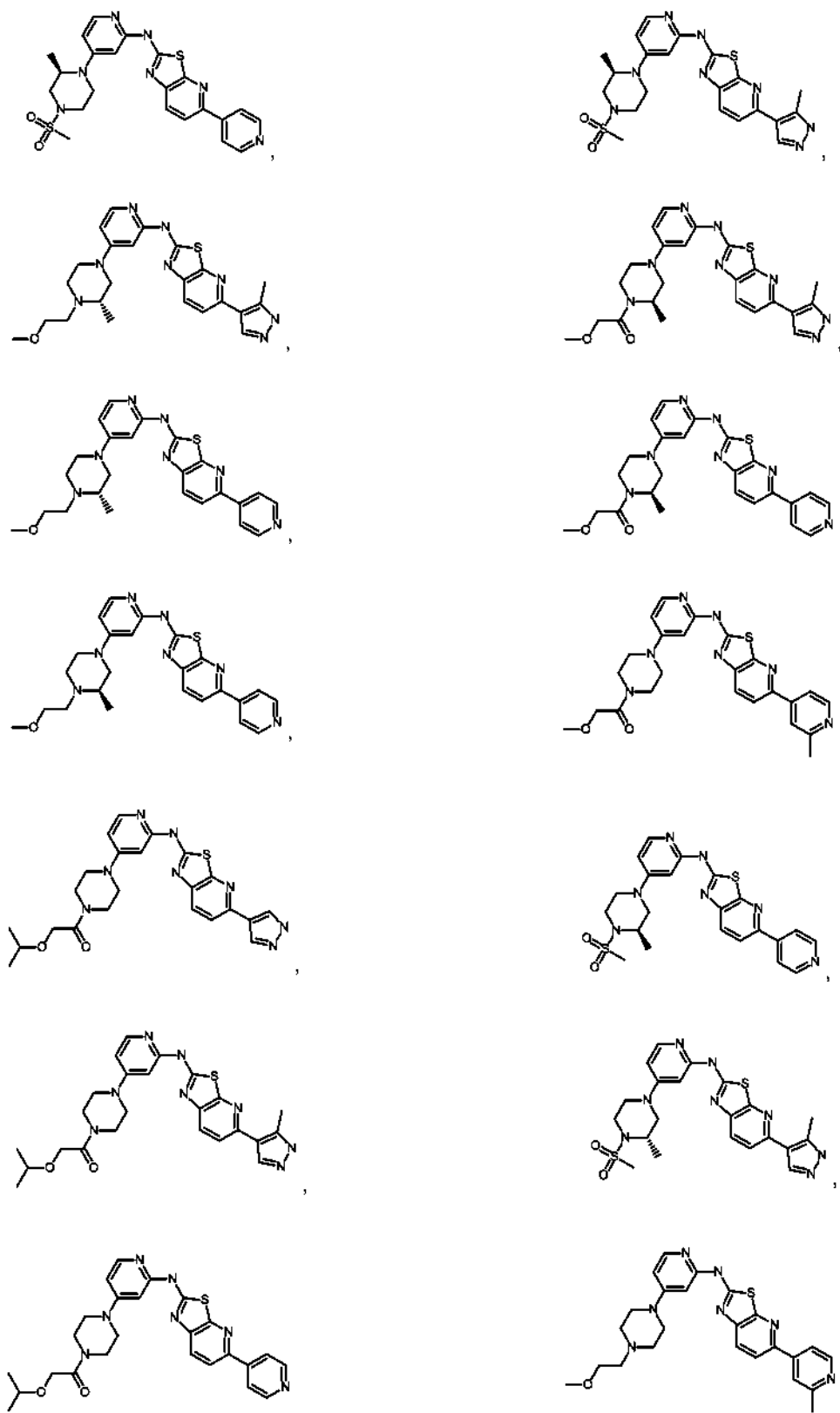


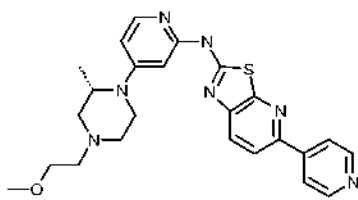
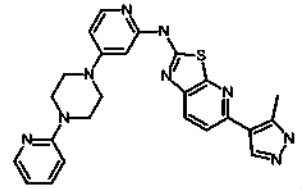
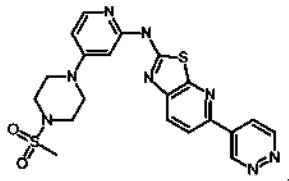
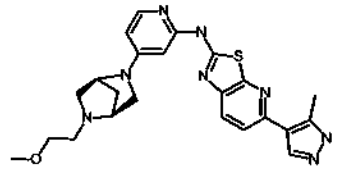
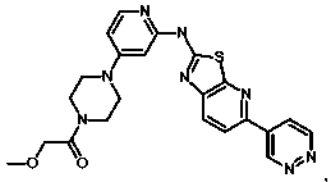
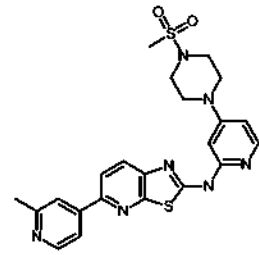
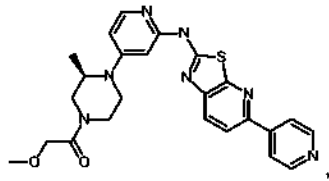




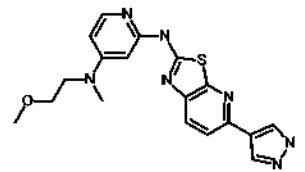
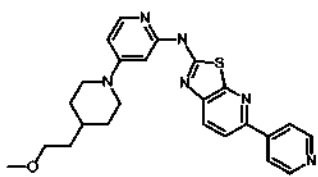
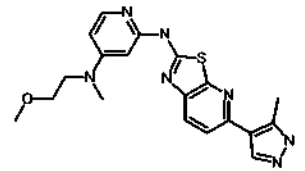
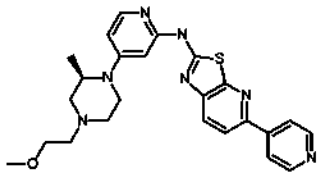
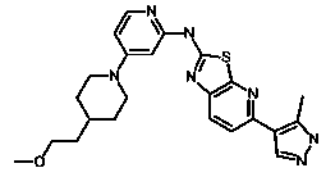
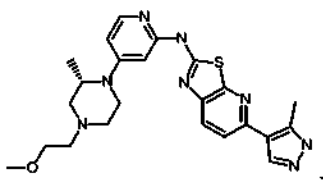
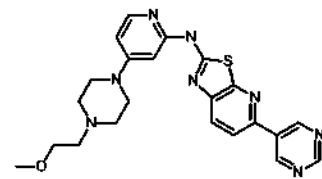


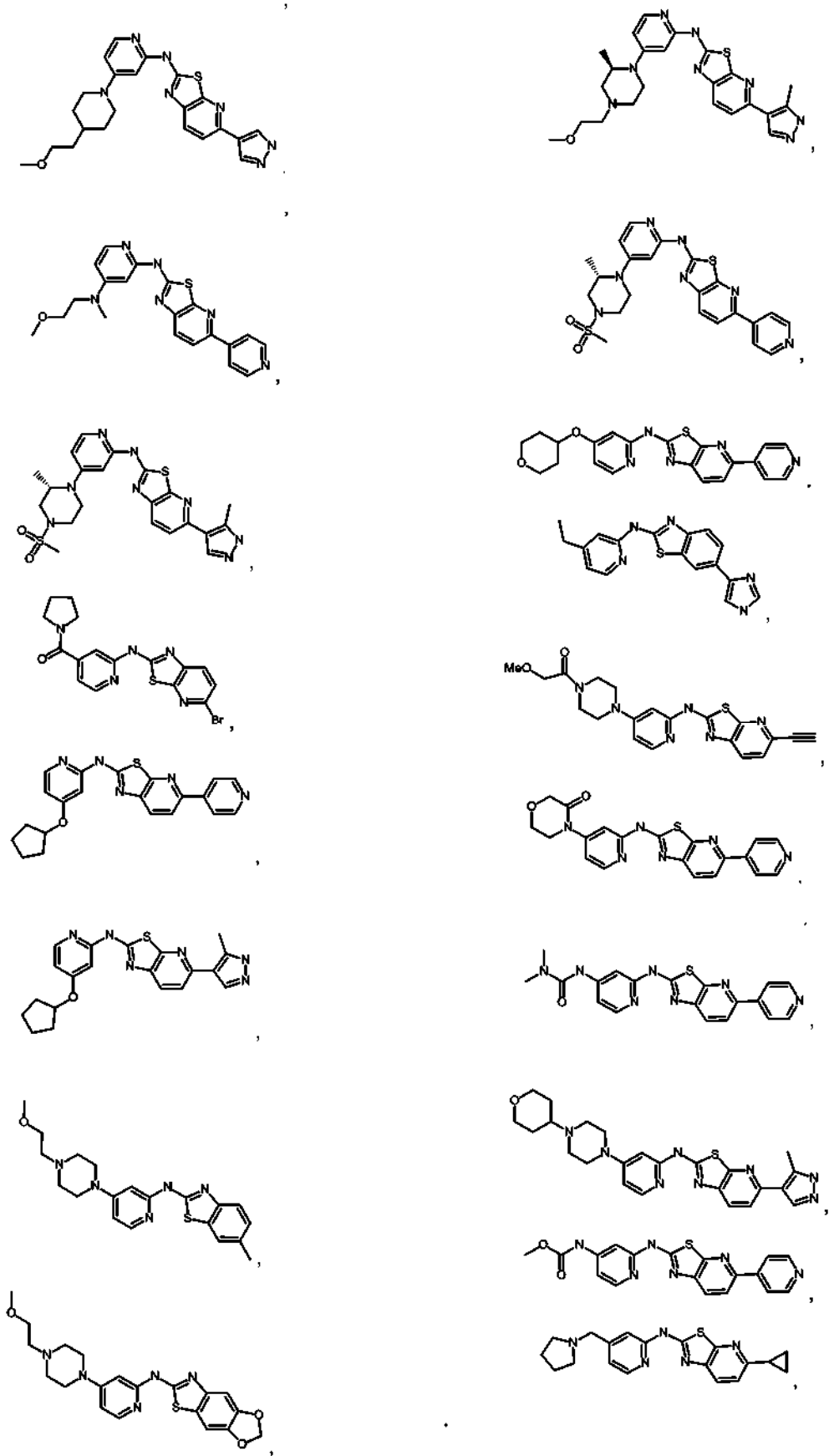


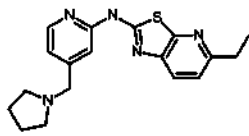
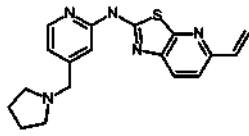
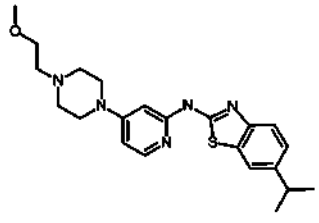




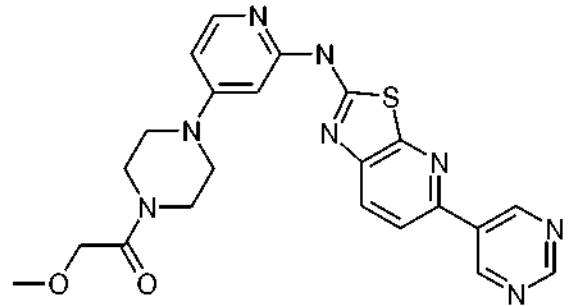
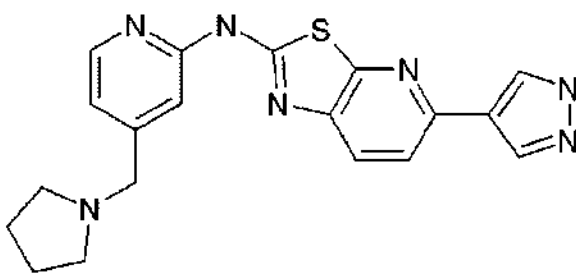
Chiral





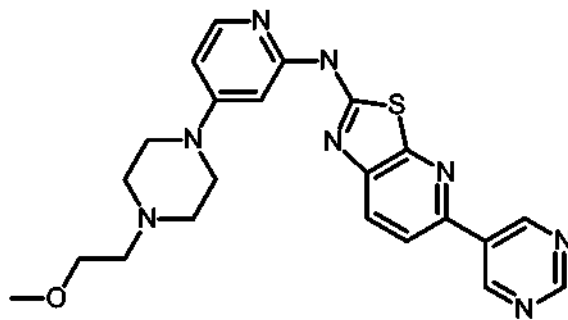


11. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:



5

, y



10

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para tratar un trastorno sensible a la inhibición de la transducción de señal mediada por cinasa asociada al receptor de interleucina 1.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en:

20 un trastorno inflamatorio, en el que el trastorno inflamatorio se selecciona del grupo que consiste en osteoartritis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, úlceras corneales, uveítis y enfermedad inflamatoria del intestino; un trastorno cutáneo, en el que el trastorno cutáneo se selecciona del grupo que consiste en dermatitis, eosinofilia

cutánea, liquen plano, urticaria, psoriasis, prurito, angiodermas, úlceras crónicas de la piel, conjuntivitis, vasculitis y eritemas;

5 un trastorno respiratorio, en el que el trastorno respiratorio se selecciona del grupo que consiste en asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis, poliposis nasal, congestión nasal, pulmón del granjero, pulmón fibroide y tos; y diabetes, obesidad, enfermedad alérgica, cáncer, y sepsis.