

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 540**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06826456 .3**
96 Fecha de presentación: **24.10.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1948652**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **ACTIVADORES DE GLUCOCINASA.**

30 Prioridad:
01.11.2005 US 732037 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.01.2012

73 Titular/es:
ARRAY BIOPHARMA, INC.
3200 WALNUT STREET
BOULDER, CO 80301, US

72 Inventor/es:
AICHER, Thomas Daniel;
LEE, Wai-Man;
HINKLIN, Ronald Jay;
CHICARELLI, Mark Joseph;
BOYD, Steven Armen y
CONDROSKI, Kevin Ronald

74 Agente: **Curell Aguilá, Mireya**

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).

ES 2 372 540 T3

DESCRIPCIÓN

Activadores de glucocinasa

5 Campo de la invención

Se proporcionan compuestos que son útiles en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por niveles deficientes de actividad glucocinasa, tales como diabetes mellitus, y procedimientos de preparación de dichos compuestos. También se proporcionan unos métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por la subactivación de la actividad glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus comprende un grupo de síndromes caracterizados por la incapacidad del cuerpo para producir insulina adecuada o para utilizar apropiadamente la insulina. La mayoría de pacientes con diabetes pueden clasificarse clínicamente como que presentan o bien diabetes mellitus insulínica dependiente (DMID) o bien diabetes mellitus no insulínica dependiente (DMNID). Casi todas las formas de diabetes mellitus resultan o bien de una disminución en la secreción y concentración en sangre de insulina o bien una disminución en la respuesta de los tejidos a la insulina (resistencia a la insulina), a menudo asociada con un nivel elevado de hormonas (por ejemplo, glucagón) que actúa de manera opuesta a la insulina. Tales anomalías modifican el metabolismo de hidratos de carbono, lípidos y proteínas. El rango distintivo del síndrome es la hiperglucemia; otras complicaciones pueden incluir enfermedad cardiovascular, retinopatía, neuropatía, nefropatía, trastornos cutáneos y gastroparesia.

La diabetes mellitus afecta a millones de personas en todo el mundo, incluyendo más de 18 millones en los Estados Unidos. Se estima que la DMID (diabetes tipo I), que resulta del fallo del organismo para producir insulina, representa el 5-10% de los casos de diabetes diagnosticada en los Estados Unidos. A la mayoría de pacientes con diabetes en los Estados Unidos se les diagnostica DMNID (diabetes tipo II), que resulta de la resistencia a la insulina combinada con la incapacidad del páncreas secretar insulina suficiente para superar tal resistencia. La diabetes tipo II se produce en por lo menos el 5% de la población de los Estados Unidos, y en 1996 la DMNID sola afectó a 16 millones de personas (Roman, S. H.; Harris, M. I., *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1997, 26,3, 443-474). La intolerancia a la glucosa (IGT), un síndrome caracterizado por el procesamiento alterado de la glucosa que presenta síntomas similares a los de una forma leve de diabetes tipo II, es incluso más prevalente, afectando a de 35 a 40 millones de adultos en los Estados Unidos.

La diabetes se diagnostica los más frecuentemente o bien mediante la presentación de una glucosa plasmática en ayunas superior a o igual a 126 mg/dl en dos ocasiones, o bien mediante una prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT) con un valor de carga tras dos horas superior a 200 mg/dl más los síntomas clásicos tales como polidipsia, polifagia y/o poliuria (The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 1998, 21, S5-19). En el caso de IGT, se observa una glucosa plasmática en ayunas inferior a 126 mg/dl pero un nivel de exposición a la glucosa oral tras 2 horas superior a 140 mg/dl.

Un objetivo principal en el tratamiento de cada uno de estos estados es la reducción y el control de los niveles de glucosa en sangre. La reducción de la hiperglucemia en diabetes insulínica dependiente (DMID) puede atenuar el desarrollo de muchas de las complicaciones que comporta la DMID (Diabetes Control and Complications Trial Research Group, *New England J. Med.*, 1993, 329, 977-986). Por ejemplo, un control estricto de los niveles de glucosa en sangre a través de terapia con insulina intensiva puede reducir el desarrollo de retinopatía, nefropatía y neuropatía en > 50% cada uno en pacientes con DMID. Estos hallazgos, junto con la similitud de las patologías observadas en DMID y DMNID, sugieren que el control de los niveles de glucosa en sangre produciría beneficios similares en pacientes con DMNID (American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 1998, 21, S88-90), tal como se ha notificado (Ohkubo, Y., *et al.*, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995, 28, 103-117).

Se han intentado varios métodos para tratar la hiperglucemia. Los pacientes con diabetes tipo I reciben insulina. En pacientes con diabetes tipo II, el páncreas secreta insulina, pero en cantidades insuficientes para superar la resistencia intrínseca a la insulina de la enfermedad. La administración de agentes tales como metformina (De Fronzo, R. A.; Goodman, A. M. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 541-549; Bailey, C. J. Biguanides and NIDDM, *Diabetes Care* 1992, 15, 773-784) y las glitazonas (clase de fármacos agonistas de PPAR; Willson, T. M., *et al.*, *J. Med. Chem.* 1996, 39, 665-668) por lo menos puede mejorar parcialmente la resistencia a la insulina, pero estos agentes no promueven la secreción de insulina. Se ha mostrado que el tratamiento con determinadas sulfonilureas promueve la secreción de insulina afectando a un canal iónico; sin embargo, el aumento en insulina provocado por esta clase de fármacos no depende de la glucosa o incluso no es sensible a la glucosa, y tal tratamiento puede elevar realmente el riesgo de hipoglucemia manifiesta. Los inhibidores de DPPV, tales como GLP o un mimético de GLP (tal como Exedin), promueven la secreción de AMPc en la célula β a través de un mecanismo de incretina, y la administración de estos agentes promueve la liberación de insulina de una manera dependiente de glucosa (Vahl, T. P., D'Alessio, D. A., *Expert Opinion on Invert. Drugs* 2004, 13, 177-188). Sin embargo, incluso con estos posibles tratamientos, es difícil lograr un control estricto de los niveles de glucosa en sangre en pacientes con NIDDM según

las directrices recomendadas por la Asociación Americana de Diabetes. Por consiguiente, existe una demanda significativa de enfoques terapéuticos nuevos que permitan un control glucémico suficiente.

Posibles enfoques para lograr un control glucémico incluyen potenciar el aclaramiento de la glucosa de la sangre y aumentar la velocidad de utilización o almacenamiento de la glucosa. La glucosa entra en la mayoría de células mediante una proteína transportadora específica, en la que se fosforila para formar glucosa-6-fosfato en una reacción catalizada por una hexocinasa. Dentro de la célula, la glucosa-6-fosfato presenta uno de varios destinos: puede descomponerse por medio de la ruta glicolítica, convertirse en glucógeno o puede oxidarse por medio de la ruta pentosa fosfato.

La glucocinasa (GK) (ATP:D-hexosa 6-fosfotransferasa), uno de los cuatro tipos de hexocinasas de mamífero (hexocinasa IV), desempeña un papel esencial en la homeostasis de la glucemia. La expresión de la glucocinasa se localiza en gran parte en el hígado y las células β pancreáticas, en las que se expresan varios tipos de glucocinasas: estos tipos difieren en la secuencia de los 15 aminoácidos N-terminales debido a diferencias en el corte y empalme, pero sus propiedades enzimáticas son prácticamente idénticas. La glucocinasa también se expresa en una población de neuronas en el hipotálamo.

A diferencia de las actividades enzimáticas de las otras tres hexocinasas (I, II, III), cada una de las cuales se satura a una concentración de glucosa inferior a 1 mM, la glucocinasa presenta una K_m para la glucosa de 8 mM, que está cerca del nivel de glucosa fisiológico (5 mM). Por tanto, a niveles de glucosa inferiores, la glucosa se utiliza más rápidamente en el cerebro, músculo y otros tejidos periféricos (a través de la conversión mediante una hexocinasa distinta de glucocinasa) que en el hígado. A niveles de glucosa elevados, tales como tras una comida o sobrenutrición (el nivel de glucosa posprandial puede superar 10-15 mM), se acelera el metabolismo de la glucosa mediada por glucocinasa en el hígado y páncreas. Además, se inhiben las hexocinasas I, II y III mediante altas concentraciones de glucosa-6-fosfato, disminuyendo la utilización de glucosa, mientras que la glucocinasa continúa catalizando la utilización de glucosa incluso en altos niveles de glucosa-6-fosfato.

En tejidos en los que se expresa la glucocinasa, desempeña un papel importante en la captación y utilización de glucosa: en la célula β , la glucosa-6-fosfato producida es una señal necesaria para la liberación de insulina; en el hipotálamo, la glucosa-6-fosfato actúa como una señal de saciedad y podría contribuir a la secreción de enteroincretinas; y en el hígado, en el que la producción de glucosa-6-fosfato mediante la acción de glucocinasa actúa como mecanismo de eliminación de la glucosa excesiva a través de su almacenamiento como glucógeno (Printz, R. L., *et al.*, Annu. Rev. Nutr., 1993, 13, 463-496). La fosforilación de la glucosa catalizada por glucocinasa es la reacción limitativa de la velocidad para la glucólisis en células β pancreáticas y hepatocitos. En el hígado, la glucocinasa determina las velocidades de tanto la captación de glucosa como la síntesis de glucógeno, y también se cree que es esencial para la regulación de diversos genes sensibles a la glucosa (Girard, J., *et al.*, Annu. Rev. Nutr., 1997, 17, 325-352). Tanto en el hígado como en las células β pancreáticas, la glucocinasa es limitante de la velocidad para la utilización de glucosa, y en consecuencia es un componente principal de la regulación de la secreción de insulina de la célula β y el almacenamiento de glucógeno en el hígado. El control de la secreción de insulina y el control del almacenamiento de glucógeno son deficientes en diabetes (DeFronzo, R. A., Diabetes, 1988, 37, 667-687).

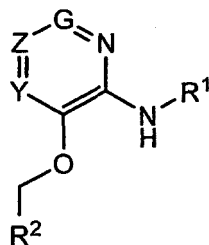
La importancia teórica de la glucocinasa en la diabetes está apoyada por estudios de poblaciones genéticas y manipulación genética de modelos animales de DMNID. La mutación de la glucocinasa a una forma menos activa de la cinasa es la causa de la diabetes del adulto de aparición en la juventud (MODY-2) (Froguel, P., *et al.*, New England J. Med., 1993, 328, 697-702; Bell, G. I., *et al.*, Annual Rev. de Physiol., 1996, 58, 171-186). Por el contrario, los seres humanos con un mutación de activación de glucocinasa son menos propensos a la hiperglucemia y presentan una secreción de insulina aumentada en respuesta a una exposición a glucosa (Christesen, H. B., *et al.*, Diabetes, 2002, 51, 1240-1246; Gloyn, A. L., *et al.*, Diabetes, 2003, 52, 2433-2440; Glaser, B., *et al.*, New England J. Med., 1998, 338, 226-230). Además, se ha notificado que pacientes con DMNID presentan actividad glucocinasa inapropiadamente baja. Además, la sobreexpresión de glucocinasa en modelos animales genéticos o dietéticos de diabetes o bien previene, mejora o bien revierte la evolución de síntomas patológicos en la enfermedad (Caro, J. F., *et al.*, Hormone & Metabolic Res., 1995, 27, 19-22). Por estos motivos, se han buscado compuestos que activan la glucocinasa por la industria farmacéutica.

Se han dado a conocer compuestos de bencil-carbamoilo sustituido, heterobencil-carbamoilo sustituido, fenil-carbamoilo sustituido y heteroaril-carbamoilo sustituido como activadores de glucocinasa. Véanse, por ejemplo los documentos, WO 03/000267, WO 03/015774, WO 04/045614, WO 04/046139, WO 05/04480, WO 05/054200, WO 05/054233, WO 05/044801, WO 05/056530, WO 03/080585, WO 04/076420, WO 04/081001, WO 04/063194, WO 04/050645, WO 03/055482, WO 04/002481, WO 05/066145, WO 04/072031, WO 04/072066, U.S. 6,610,846, WO 00/058293, WO 03/095438, WO 01/44216, WO 01/083465, WO 01/083478, WO 01/085706, WO 01/085707, WO 02/008209, WO 02/014312, WO 02/046173, WO 02/048106, WO 03/095438, WO 04/031179 y WO 04/052869. Estos compuestos o bien disminuyen la K_m para la glucosa y/o bien aumentan la $V_{m\acute{a}x}$ de la glucocinasa. Es deseable una clase de activadores de glucocinasa que puedan disminuir la K_m de la glucosa moderadamente hasta 2-5 mM a bajas concentraciones de activador.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos que son activadores de la glucocinasa que son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se beneficiarían de la activación de la glucocinasa.

Más específicamente, un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de fórmula I

**I**

y solvatos y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que G, Z, Y, R¹ y R² son tal como se definen en la presente memoria.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención pueden utilizarse ventajosamente en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos. Por consiguiente, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo agente terapéutico.

La presente invención también proporciona métodos de prevención o de tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por la subactivación de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa en un mamífero, que comprenden administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o trastorno. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo, como agentes terapéuticos o profilácticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucocinasa, comprendiendo de manera no limitativa diabetes mellitus (tipo I y tipo II), intolerancia a la glucosa, IFG (glucosa en ayunas alterada) e IFG (glucemia en ayunas alterada), así como otras enfermedades y trastornos caracterizados por la subactivación de la glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa, tales como los tratados a continuación.

La presente invención también proporciona el compuesto de fórmula I para su utilización como medicamentos en el tratamiento de enfermedades o trastornos caracterizados por la subactivación de la glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa.

Un aspecto adicional de la invención consiste en la utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno caracterizado por la subactivación de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa en un mamífero que padece tal trastorno.

La presente invención proporciona además unos kits para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno caracterizado por la subactivación de la glucocinasa, comprendiendo dicho kit un compuesto de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un recipiente y opcionalmente un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento. Los kits pueden comprender además un segundo compuesto o formulación que comprende un segundo agente farmacéutico útil para tratar dicha enfermedad o trastorno.

La presente invención incluye además procedimientos de preparación, procedimientos de separación y procedimientos de purificación de los compuestos de la presente invención, así como productos intermedios sintéticos dados a conocer en la presente memoria que son útiles para preparar compuestos de fórmula I, tales como, por ejemplo, productos intermedios sintéticos tales como los dados a conocer en los esquemas A-Q y en los ejemplos a continuación.

Las ventajas adicionales y las nuevas características de la presente invención se expondrán en parte en la descripción siguiente, y en parte resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente memoria descriptiva o pueden aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Pueden llevarse a cabo y lograrse

las ventajas de la invención por medio de la instrumentación, combinaciones, composiciones y procedimientos señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención

Se hace referencia a continuación en detalle con respecto a determinadas formas de realización de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las formas de realización enumeradas, se entenderá que éstas no pretenden limitar la invención a las formas de realización. Por el contrario, la invención pretende comprender todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención tal como se define mediante las reivindicaciones. Un experto en la materia reconocerá que muchos procedimientos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se limita de ninguna manera a los procedimientos y materiales descritos. En el caso de que uno o más de la bibliografía incorporada y materiales similares difiera de o contradiga esta solicitud, incluyendo pero sin limitarse a términos definidos, utilización en términos, técnicas descritas, o similares, esta aplicación prevalece.

DEFINICIONES

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal saturado de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo comprenden de manera no limitativa metilo (Me, $-\text{CH}_3$), etilo (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-hexilo ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-hexilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-metil-2-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

En determinadas formas de realización, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal saturado de uno a seis átomos de carbono.

El término "alquileno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado o lineal de uno a doce átomos de carbono. Los ejemplos comprenden de manera no limitativa metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

En determinadas formas de realización, el término "alquileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado o lineal de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "alquenilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 , carbono-carbono, e incluye radicales que presentan orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos comprenden de manera no limitativa etilenilo o vinilo ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), alilo ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, 5-hexenilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

En determinadas formas de realización, el término "alquenilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal de dos a seis átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, e incluye radicales que presentan orientaciones "cis" y "trans".

El término "alquenileno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado divalente ramificado o lineal de dos a doce carbonos que contiene por lo menos un doble enlace. Los ejemplos comprenden de manera no limitativa etenileno, propenileno y similares.

El término "alquenileno" incluye un radical hidrocarbonado divalente ramificado o lineal de dos a cuatro carbonos que contienen por lo menos un doble enlace.

El término "alquínilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado o lineal de dos a doce átomos de carbono con por lo menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace sp , carbono-carbono. Los ejemplos comprenden de manera no limitativa etinilo ($-\text{C}\equiv\text{CH}$) y propinilo (propargilo, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

En determinadas formas de realización, el término "alquínilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente ramificado o lineal de dos a seis átomos de carbono con por lo menos un triple enlace sp carbono-carbono.

El término “heteroalquilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal saturado de uno a doce átomos de carbono, en la que por lo menos uno de los átomos de carbono se sustituye por un heteroátomo seleccionado independientemente de N, O o S, y en el que el radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo. El término “heteroalquilo” comprende radicales alcoxilo y heteroalcoxilo.

Los términos “cicloalquilo” “carbociclo,” y “carbociclilo” tal como se utilizan en la presente memoria se utilizan de forma intercambiable y se refieren a un radical hidrocarbonado cíclico parcialmente insaturado o saturado que presenta desde tres hasta doce átomos de carbono. El término “cicloalquilo” incluye estructuras de cicloalquilo monocíclicas y policíclicas (por ejemplo, bicíclicas y tricíclicas), los ejemplos de grupos cicloalquilo comprenden de manera no limitativa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los carbociclos bicíclicos incluyen los que presentan de 7 a 12 átomos de anillo dispuestos, por ejemplo, como un sistema biciclo [4.5], [5.5], [5.6] o [6.6], o como sistemas en puente tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano.

Los términos “heterocicloalquilo” “heterociclo” y “heterociclilo” tal como se utilizan en la presente memoria se utilizan de forma intercambiable y se refieren a un radical carbocíclico parcialmente insaturado o saturado de 3 a 8 átomos de anillo en el que por lo menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, siendo los átomos de anillo restantes C. El radical puede ser un radical carbono o radical heteroátomo. “Heterocicloalquilo” también incluye radicales en los que los radicales heterociclo se fusionan con un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado (es decir, aromático). Los ejemplos de anillos de heterocicloalquilo comprenden de manera no limitativa pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición. El heterociclo puede estar C-unido o N-unido cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (N-unido) o pirrol-3-ilo (C-unido). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo (N-unido) o imidazol-3-ilo (C-unido). Ejemplos de grupos heterocíclicos en los que 2 átomos de carbono del anillo están sustituidos con restos oxo (=O) son isoindolin-1,3-dionilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

A título de ejemplo no limitativo, se unen heterociclos unidos a carbono en la posición 2, 3, 4, 5 ó 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 ó 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 ó 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 ó 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 ó 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 ó 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 ó 3 de una aziridina, la posición 2, 3 ó 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 de una isoquinolina. Los ejemplos adicionales de heterociclos unidos a carbono incluyen 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 6-piridilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 6-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-pirazinilo, 5-pirazinilo, 6-pirazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo o 5-tiazolilo.

A título de ejemplo no limitativo, se unen heterociclos unidos a nitrógeno en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfolina y la posición 9 de un carbazol, o β -carbolina. Todavía más normalmente, los heterociclos unidos a nitrógeno incluyen 1-aziridilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo, 1-imidazolilo, 1-pirazolilo y 1-piperidinilo.

“Arilo” tal como se utiliza en la presente memoria significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6-20 átomos de carbono derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático condensado a un anillo no aromático, un anillo parcialmente insaturado o un anillo aromático. Los grupos arilo a título de ejemplo comprenden de manera no limitativa radicales derivados de benceno, naftaleno, antraceno, bifenilo, indeno, indano, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.

El término “heteroarilo” tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5, 6 ó 7 miembros e incluye sistemas de anillos condensados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5-10 átomos que contienen por lo menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo comprenden de manera no limitativa piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo; piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fuopiridinilo. También se incluyen restos espiro dentro del alcance de esta definición.

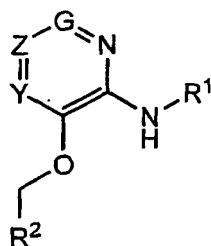
El término "halógeno" tal como se utiliza en la presente memoria significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Debe apreciarse que en casos en los que se utilizan dos o más radicales consecutivos para definir un sustituyente unido a una estructura, el primer radical nombrado se considera que es terminal y el último radical nombrado se considera que está unido a la estructura en cuestión. Por tanto, por ejemplo, un radical arilalquilo está unido a la estructura en cuestión por el grupo alquilo.

ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

La presente invención proporciona compuestos, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos caracterizados por la subactivación de la glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula I

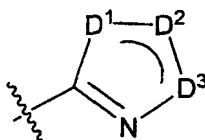


I

y sus solvatos, y sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

Z es CR³; Y es CR⁴ o N; G es CR¹¹; R¹⁸ es H;

R¹ es un anillo de heteroarilo representado por la fórmula



D¹ es S; D² es CR¹² o N; D³ es CR¹³;

R² es fenilo o un anillo de heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que presenta uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados de N o S, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de Cl, V_n-OR⁶, V_n-C(=O)NR⁶R⁷, V_n-NR⁶C(=O)R⁷, V_n-O(CH₂)C(=O)NR⁶R⁷ y V_n-O(CH₂)_nC(=O)OR⁶;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, V_n-(arilo C₆-C₁₀) [opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆], Cl, Br, I, CN, V_n-OR⁶, V_n-C(=O)R⁶, V_n-C(=O)OR⁶, V_n-C(=O)NR⁶R⁷, V_n-NR⁶R⁷, V_n-SR⁶, V_n-S(O)R⁶, V_n-S(O)₂R⁶ o V_n-heteroarilo, en el que el heteroarilo para R³ se selecciona de un anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que presenta uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S;

R⁴ es H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo, V_nNR⁸R⁹, V_nC(O)NR⁸R⁹, V_nC(O)OR⁸, V_n-cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OR^a o Cl) o V_n-heteroarilo, en el que el heteroarilo para R⁶ y R⁷ es un anillo de 5-10 miembros que presenta uno o tres heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, S y O y opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆,

o R⁶ y R⁷ junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta de 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;

R⁸, R⁹ R^a y R^b son independientemente H o alquilo,

o R^8 y R^9 forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que presenta uno o dos átomos de nitrógeno de anillo, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

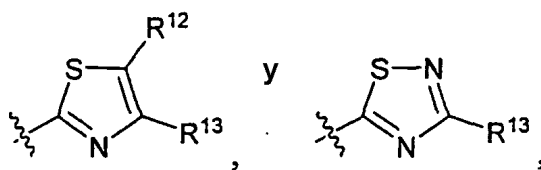
5 R^{12} es hidrógeno y R^{13} es H, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)R^6$, $V_n-C(=O)OR^6$, $(CH_2)_nOC(=O)R^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)R^6$, $V_n-NR^aC(O)NHR^b$ o $V_n-NHSO_2NR^aR^b$,

10 o R^{12} y R^{13} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros o carbocíclico de 5-6 miembros saturado o completamente insaturado que presenta uno o dos átomos de nitrógeno, en los que dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)R^6$, $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-OC(=O)R^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)_2R^6$, $V_n-S(O)NR^6R^7$, alquilo, alqueno, alquino, heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterocicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo;

20 cada V es independientemente, alqueno o alquenoileno que presenta desde 1 hasta 4 carbonos, en el que dicho alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 y OH; y

cada n es independientemente 0 ó 1.

25 Las formas de realización ejemplificativas de R^1 comprenden de manera no limitativa anillos de heteroarilo seleccionados de



30 en los que R^{12} y R^{13} son tal como se definen en la presente memoria.

35 En determinadas formas de realización de fórmula I, R^{13} se selecciona de H, Cl, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , V_n -heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6), V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, $V_n-NR^aC(O)NHR^b$, $V_n-NHSO_2NR^aR^b$ y V_n -heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6), en los que cada V es independientemente alqueno C_1-C_4 o alquenoileno C_2-C_4 y cada n es independientemente 0 ó 1. Las formas de realización particulares para R^6 y R^7 incluyen H o alquilo C_1-C_6 [opcionalmente sustituido con (alquilo C_1-C_6)N(alquilo C_1-C_6)₂, fenilo o un heterociclo de 5-6 miembros que presenta uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente de N y O], o NR^6R^7 forma un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que presenta opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con (alquilo C_1-C_6).

40 Los ejemplos en los que R^{13} representa alquilo C_1-C_6 incluyen metilo, etilo, isopropilo, butilo e isobutilo.

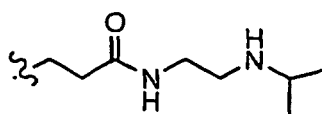
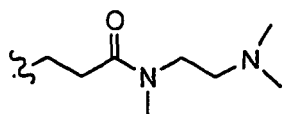
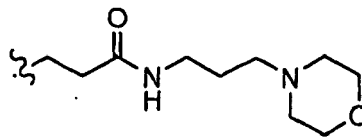
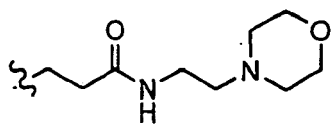
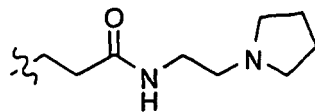
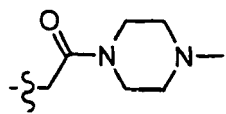
Los ejemplos en los que R^{13} representa cicloalquilo incluyen ciclopropilo y ciclohexilo.

45 Un ejemplo en el que se representa V_n-OR^6 incluye grupos en los que V es alquilo C_1-C_6 , n es 1 y R^6 es H. Una realización particular incluye $-CH_2CH_2OH$.

50 Los ejemplos en los que R^{13} representa $V_n-C(=O)OR^6$ incluyen grupos en los que V es alquilo C_1-C_6 , n es 1 y R^6 es H o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo metilo o etilo). Los ejemplos particulares incluyen $-CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$ y $-(CH_2)_2CO_2CH_3$.

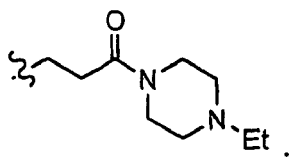
55 Los ejemplos en los que R^{13} representa $V_n-C(=O)NR^6R^7$ incluyen grupos en los que V es alquilo C_1-C_6 , n es 1, R^6 es H y R^7 es $(CH_2)_mNR^aR^b$ en el que m es 1 ó 2 y R^a y R^b son independientemente H o alquilo C_1-C_3 , o NR^6R^7 forma un heterociclo de 5-6 miembros que presenta opcionalmente un heteroátomo de anillo adicional seleccionado de N y O y opcionalmente sustituido con C_1-C_3 alquilo. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, 1-metilpiperidin-4-ilo, piperazinilo, 1-metil-piperazin-4-ilo y morfolinilo.

Los ejemplos particulares en los que R^{13} representa $V_n-C(=O)NR^6R^7$ incluyen $-CH_2C(O)NH_2$,



5

y



10

Los ejemplos en los que R^{13} representa $V_n-NR^6C(=O)R^7$ incluyen grupos en los que V es alquilo C_1-C_6 , n es 1, R^6 es H y R^7 es alquilo C_1-C_6 o fenilo. Los ejemplos particulares incluyen $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$ y $-(CH_2)_2NHC(O)$ fenilo.

15

Los ejemplos en los que R^{13} representa $V_n-NHSO_2-NR^aR^b$ incluyen grupos en los que V es alquilo C_1-C_6 , n es 1 y R^a y R^b son independientemente H o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo metilo). Un ejemplo particular incluye $-CH_2CH_2NHSO_2-N(CH_3)_2$.

20

Los ejemplos en los que R^{13} representa $V_n-NR^aC(O)NHR^b$ incluyen grupos en los que V es alquilo C_1-C_6 , n es 1 y R^a y R^b son independientemente H, alquilo C_1-C_6 (por ejemplo metilo) o fenilo. Los ejemplos particulares incluyen $-(CH_2)_2NHC(O)NH$ fenilo y $-(CH_2)_2NHC(O)NHCH_3$.

25

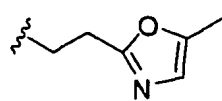
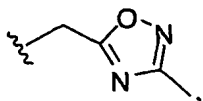
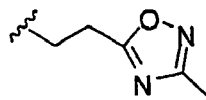
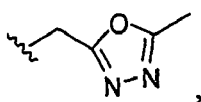
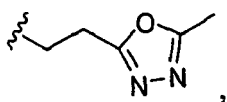
Los ejemplos en los que R^{13} representa V_n -heterociclo incluyen grupos en los que V es alquilo C_1-C_6 , n es 1 y el heterociclo es un grupo azacíclico de 5-6 miembros tal como pirrolidinilo y piperidinilo. Un ejemplo particular incluye 4-piperidilo. En una determinada realización, el grupo azacíclico está sustituido con uno o dos grupos oxo, tales como, por ejemplo un grupo isoindolin-1,3-dionilo. Un ejemplo particular de R^{13} es $-(CH_2)_2$ -isoindolin-1,3-dion-2-ilo.

30

Los ejemplos en los que R^{13} representa V_n -heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 incluyen anillos de heteroarilo de 5 miembros que presentan de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente de N y O siempre que el anillo no contenga dos átomos de oxígeno adyacentes, o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que presenta de uno a tres átomos de nitrógeno, en los que dichos anillos de heteroarilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos por metilo.

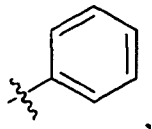
35

Los ejemplos particulares en los que R^{13} representa V_n -heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 incluyen



En determinadas formas de realización de fórmula I, R^2 es un anillo de arilo seleccionado de fenilo, y formas sustituidas del mismo.

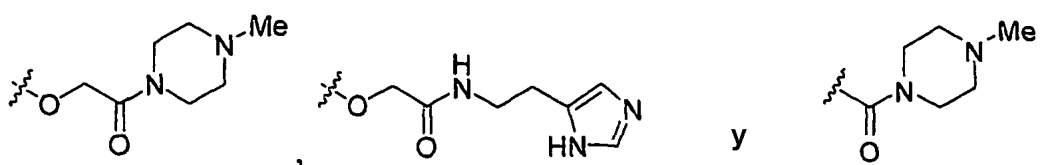
Las formas de realización ejemplificativas de R^2 comprenden de manera no limitativa



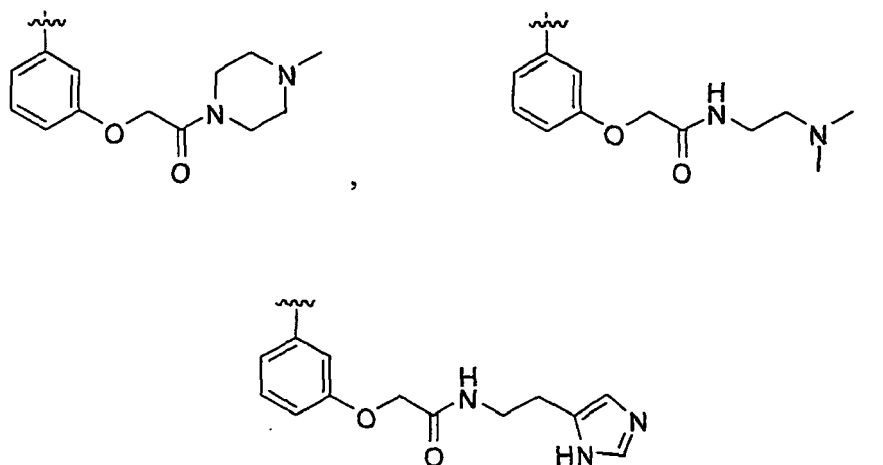
y formas sustituidas del mismo. R^2 puede ser fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de Cl, V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, $V_n-O(CR^2)nC(=O)OR^6$ y $V_n-O(CH_2)nC(=O)NR^6R^7$.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de Cl, alquilo C_1-C_6 , V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, $V_n-OCH_2C(=O)OR^6$ y $V_n-O(CH_2)nC(=O)NR^6R^7$, en los que V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1. En determinadas formas de realización, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , V_n-COOR^8 , $V_nNR^8R^9$ o V_n -heteroarilo, o R^6 y R^7 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 .

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de Cl, $-OCH_3$, OH, $-OC(=O)H$, $-NHC(=O)Me$, $-OCH_2C(=O)OH$, $-OCH_2C(=O)NH(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(=O)NHCH_2COOH$,

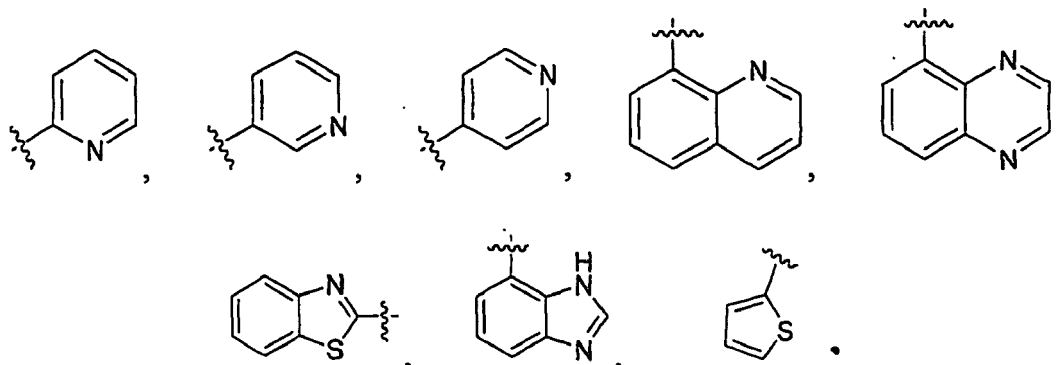


En determinadas formas de realización de fórmula I, R^2 es fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-(OCH_2CO_2t-Bu)fenilo, 3-(OCH_2CO_2H)fenilo, 3-($OCH_2C(=O)NHCH_2CO_2H$)fenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-acetamidafenilo,

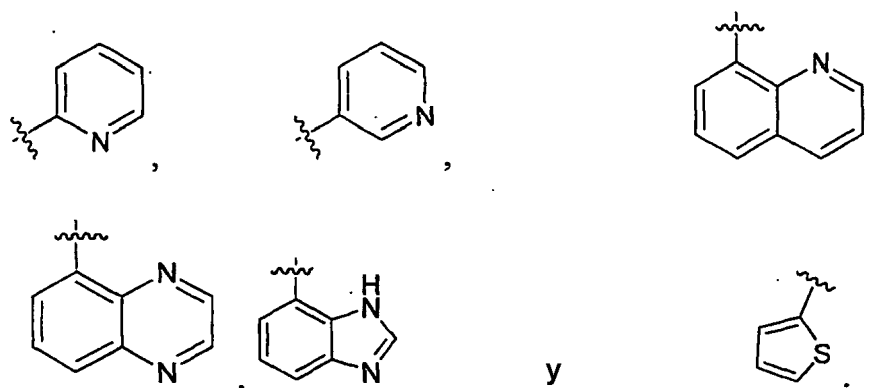


En determinadas formas de realización de fórmula I, R^2 es heteroarilo seleccionado de piridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzo[d]tiazolilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, tiofenilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tiazolilo. En determinadas formas de realización, R^2 es un anillo de heteroarilo seleccionado de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo, 8-quinolinilo, 2-quinoxalinilo, 3-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 6-quinoxalinilo, 7-quinoxalinilo, 8-quinoxalinilo, benzo[d]tiazol-2-ilo, 4-benzo[d]tiazolilo, 5-benzo[d]tiazolilo, 6-benzo[d]tiazolilo, 7-benzo[d]tiazolilo, 2-1H-benzo[d]imidazolilo, 1H-benzo[d]imidazol-4-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-5-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-6-ilo, 1H-benzo[d]imidazol-7-ilo, 2-tiofenilo, 3-tiofenilo, 5-tetrahydroquinolinilo, 6-tetrahydroquinolinilo, 7-tetrahydroquinolinilo, 8-tetrahydroquinolinilo, 5-tetrahydroisoquinolinilo, 6-tetrahydroisoquinolinilo, 7-tetrahydroisoquinolinilo, 8-tetrahydroisoquinolinilo.

Las formas de realización ejemplificativas de R^2 comprenden además de manera no limitativa,



En determinadas formas de realización de fórmula I, R^2 se selecciona de



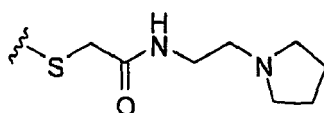
En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es Cl, Br, I, V_n-OR^6 , V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)_2R^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-C(=O)R^6$, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, alquilo, alquenilo.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es H, Cl, Br, I, V_n-OR^6 , V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)_2R^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-C(=O)R^6$, $V_nNR^6R^7$, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, alquilo C_1-C_6 o alquenilo C_2-C_6 , en los que V es alquileo C_1-C_4 o alquilenilo C_2-C_4 y n es 0 ó 1.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es SR^6 y R^6 es alquilo, alquenilo, alquinilo, V_n -cicloalquilo, V_n -heterociclo, V_n -arilo o V_n -heteroarilo.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula SR^6 en la que R^6 es alquilo C_1-C_6 , $V_n-NR^8R^9$, $V_n-C(O)NR^8R^9$, $V_n-CO_2R^8$, V_n -arilo o V_n -heteroarilo, V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1. En determinadas formas de realización, R^8 y R^9 son independientemente H o alquilo C_1-C_6 , o R^8 y R^9 junto con el átomo al que están unidos forman un anillo de heteroarilo de 6 miembros que presenta de 1-2 átomos de nitrógeno de anillo y está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .

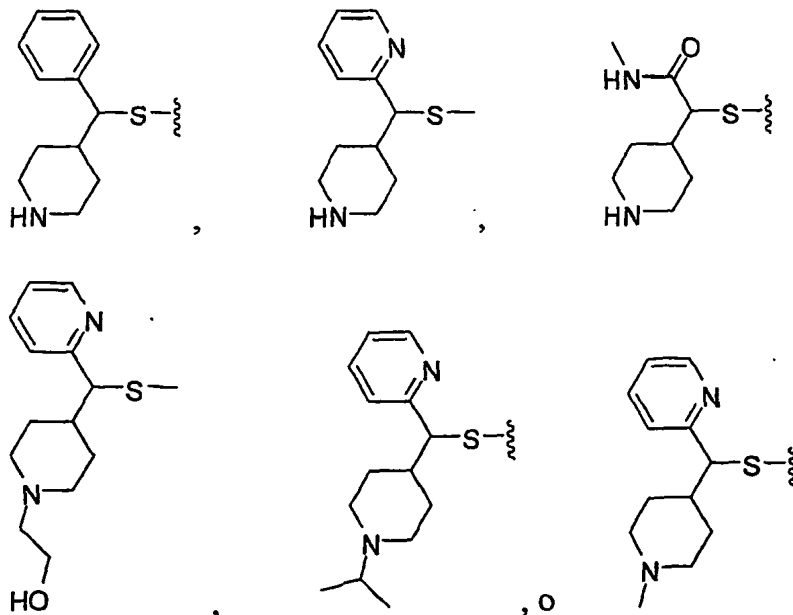
En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es $-SCH_3$, $-S$ -ciclohexilo, $-SCH_2$ -ciclopentilo, $-S$ -fenilo, $-S$ -(2-clorofenilo), $-S$ -(2-metoxifenilo), $-S$ -(3-metoxifenilo), $-S$ -(4-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(2-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(3-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(4-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(fenilo), $-SCH_2CH_2$ -(fenilo), $-SCH_2$ -(2-clorofenilo), $-SCH_2$ -(3-clorofenilo), $-SCH_2$ -(4-clorofenilo), $-S$ -(4-piridilo), $-S$ -(2-piridilo), $-S$ -(2-tiofenilo), $-S$ -(1-metil-1H-imidazol-2-ilo), $-S$ -(tieno[3,2-b]piridin-7-ilo), $-S$ -(1-metil-1,2-dihidrooxazolo[5,4-b]piridin-7-ilo), $-S$ -(2-cloropirid-4-ilo), $-S$ -(2-cloropirimid-4-ilo), $-S$ -(2-pirimidilo), $-SCH_2$ -(4-piridilo), $-SCH_2$ -(3-piridilo), $-SCH_2$ -(2-piridilo), $-SCH_2$ -(2-tiofenilo), $-SCH_2CH_2$ -(1H-imidazol-1-ilo), $-S(CH_2)_3-N(CH_3)_2$, $-SCH_2$ -(4-piperidinilo), $-SCH_2C(O)$ -(4-metilpiperazin-1-ilo), $-S(CH_2)_2CO_2(CH_3)$, $-S(CH_2)_2CO_2H$, o



En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula $SCHR^{6a}R^{6b}$. En determinadas formas de realización, R^{6a} y R^{6b} son independientemente alquilo C_1-C_6 , fenilo, piridilo, $C(O)NR^aR^b$ o piperidinilo [opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 o (alquilo C_1-C_6)OH]. En determinadas formas de realización, R^{6a} es piperidinilo opcionalmente sustituido con metilo o CH_2CH_2OH .

5

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es -S-(1-feniletilo),



10

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula V_n-SOR^6 o $V_n-SO_2R^6$. En determinadas formas de realización, R^6 es alquilo C_1-C_6 o fenilo, V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1.

15

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es $-S(O)CH_3$, $-S(O)$ fenilo o $-SO_2CH_3$.

En determinadas formas de realización, R^3 es OR^6 y R^6 es H, alquilo.

20

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula V_n-OR^6 . En determinadas formas de realización, R^6 es alquilo C_1-C_6 o fenilo (opcionalmente sustituido con Cl). En determinadas formas de realización, V es alquileo C_1-C_4 o alquilenilo C_2-C_4 , y n es 0 ó 1.

25

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es metoxilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, benciloxilo, 2-clorofenoxilo, o $-CH=CHOCH_3$.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es alquilo C_1-C_6 o alquilenilo C_2-C_6 . En determinadas formas de realización, R^3 es metilo, pentilo o 1-penten-1-ilo.

30

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula V_n-Ar en la que Ar está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1.

35

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es fenilo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletlen-1-ilo, 1-feniletlen-1-ilo, 4-tolilo o α -hidroxibencilo.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula V_n -heteroarilo. En determinada realización, el heteroarilo es un anillo aromático de 6 miembros que presenta uno o dos átomos de nitrógeno. En determinadas formas de realización, V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1.

40

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es 3-piridilo o 4-piridilo.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es fenilo, 4-metilfenilo, 3-piridilo o 4-piridilo.

45

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula $V_n-CO_2R^6$. En determinadas formas de realización, R^6 es H o alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, V es alquileo C_1-C_4 o alquilenilo C_2-C_4 , y n es 0 ó 1.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es $-(CH_2)_2-CO_2CH_3$, $-(CH=CH)-CO_2CH_3$ o $CH_2CH_2CO_2H$.

- 5 En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula V_n-COR^6 . En determinadas formas de realización, R^6 es H o alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es $-C(O)CH_3$, $-C(O)H$ o $-CH_2C(O)H$.

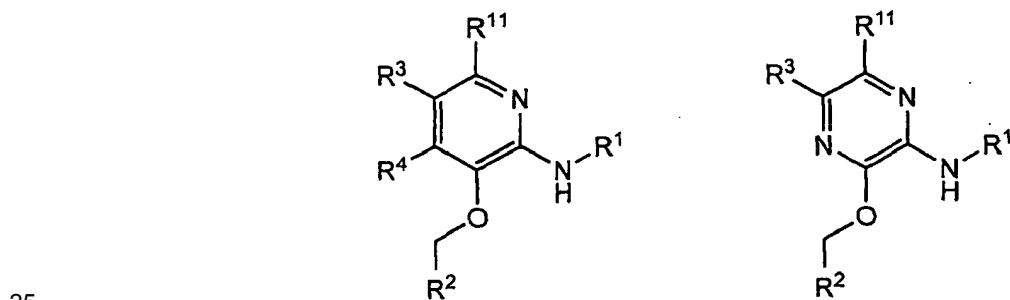
- 10 En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es un grupo que presenta la fórmula $V_n-CONR^6R^7$. En determinadas formas de realización, R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_1-C_6 , o V_n -fenilo, o NR^6R^7 forma un anillo de heterociclilo de 6 miembros que presenta uno o dos átomos de nitrógeno y está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 . En determinadas formas de realización, V es alquileo C_1-C_4 y n es 0 ó 1.

- 15 En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es $-C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_2Ph$, $-C(O)-(4\text{-metilpiperazin-1-ilo})$ o $-CH_2CH_2C(O)-(4\text{-metilpiperazin-1-ilo})$.

En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 es H, Cl, Br o I.

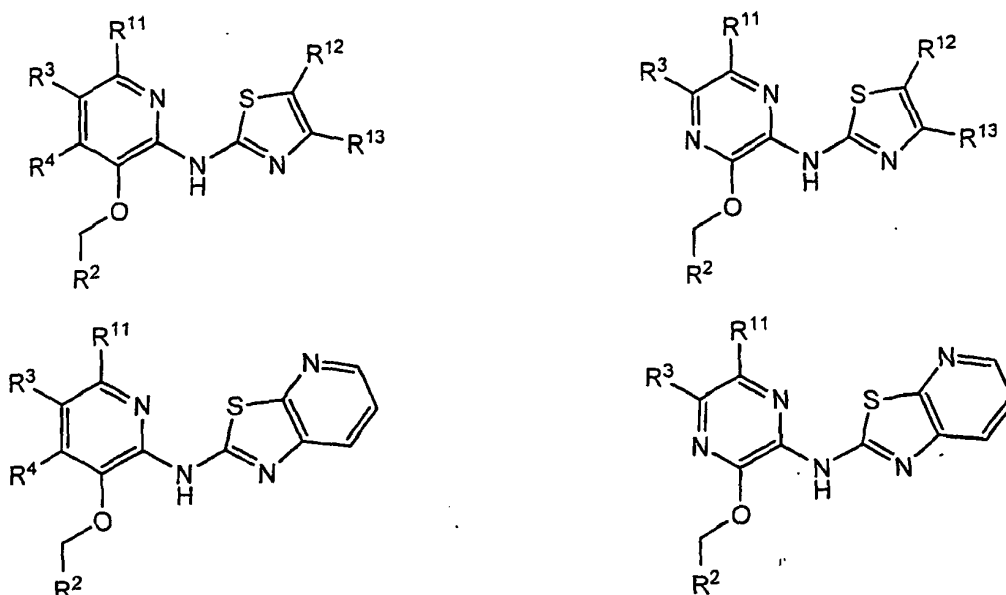
- 20 En determinadas formas de realización de fórmula I, R^3 se elige de Cl, Br, OMe o SMe.

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I comprenden de manera no limitativa compuestos de las fórmulas generales



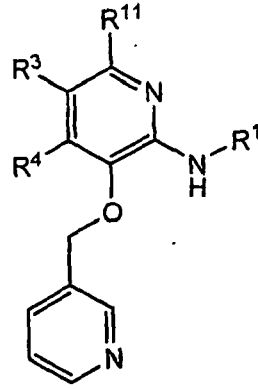
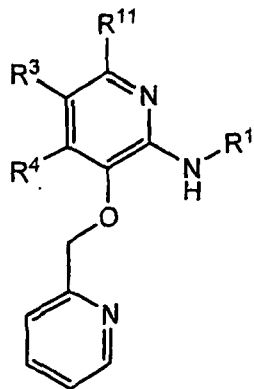
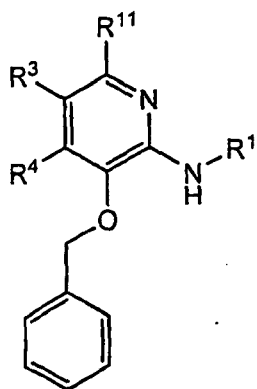
en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^{11} son tal como se definieron anteriormente.

- 30 Las formas de realización ejemplificativas adicionales de compuestos de fórmula I comprenden de manera no limitativa compuestos de las fórmulas generales

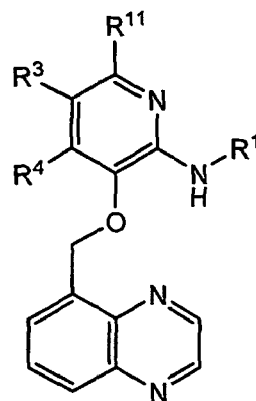
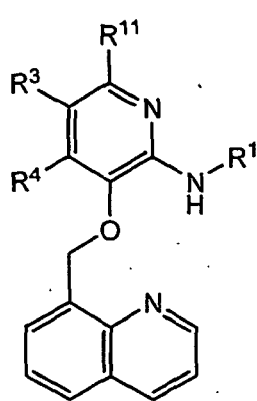
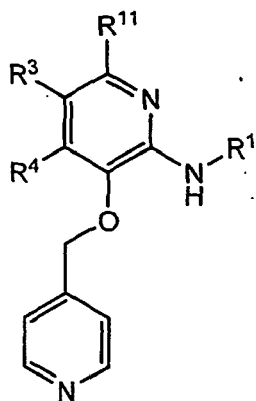


y formas sustituidas de las mismos, en las que R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , R^{12} y R^{13} son tal como se definieron anteriormente.

Las formas de realización ejemplificativas adicionales de compuestos de fórmula I comprenden de manera no limitativa compuestos de las fórmulas generales



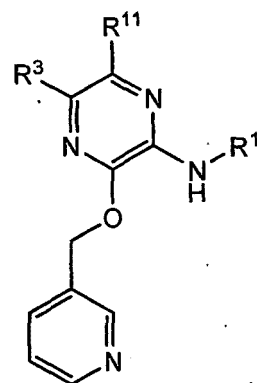
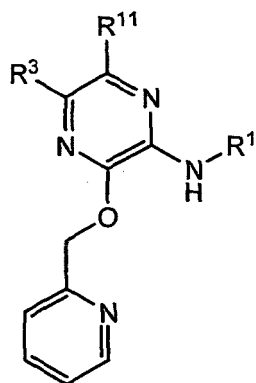
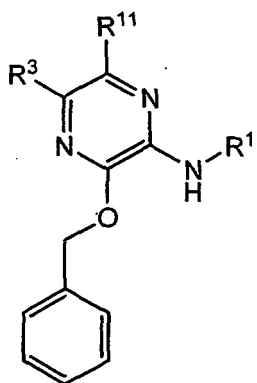
5



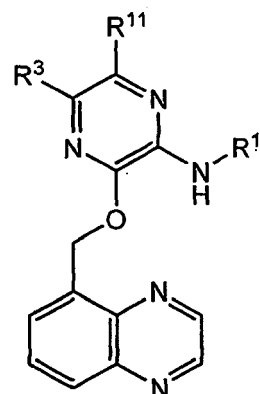
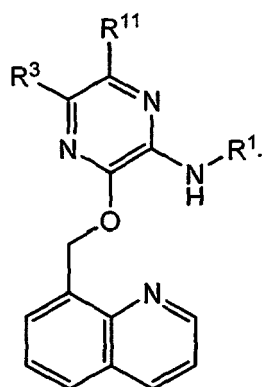
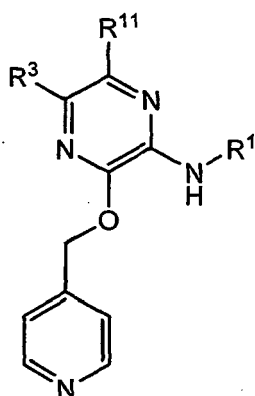
10

y formas sustituidas de los mismos, en las que R¹, R³, R⁴ y R¹¹ son tal como se definieron anteriormente.

Las formas de realización ejemplificativas adicionales de compuestos de fórmula I comprenden de manera no limitativa compuestos de las fórmulas generales

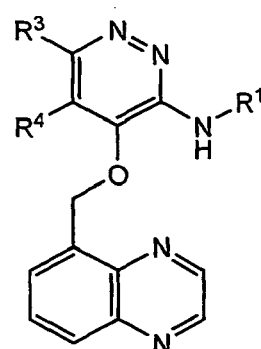
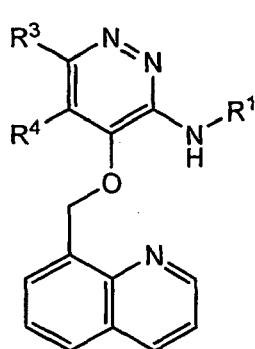
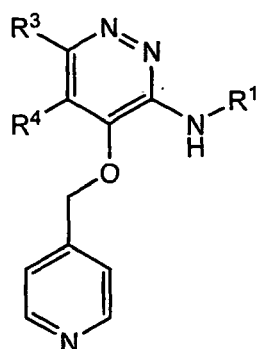
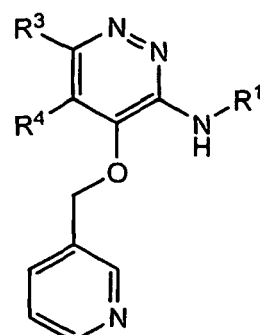
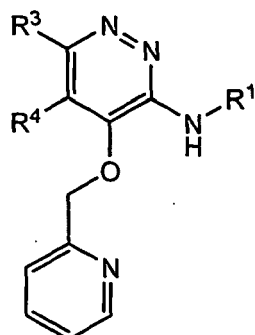
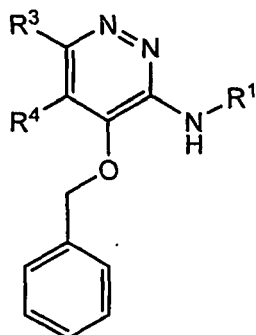


15



y formas sustituidas de los mismos, en las que R^1 , R^3 y R^{11} son tal como se definieron anteriormente.

- 5 Las formas de realización ejemplificativas adicionales de compuestos de fórmula I comprenden de manera no limitativa compuestos de las fórmulas generales



10 y formas sustituidas de los mismos, en las que R^1 , R^3 y R^4 son tal como se definieron anteriormente.

- 15 En determinadas formas de realización, la frase "o R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo formado a partir de un radical R^6 y R^7 unido al mismo átomo de nitrógeno, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$ o $V_n-S(O)_2NR^6R^7$.

- 20 En determinadas formas de realización, la frase "o R^6 y R^7 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo formado a través de un radical R^6 y R^7 unido a diferentes átomos dentro del mismo grupo, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-NR^6C(=O)R^7$.

- 25 En determinadas formas de realización, la frase "o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado" se refiere a un anillo formado a través de un radical R^8 y R^9 unido al mismo átomo de nitrógeno, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-C(=O)NR^8R^9$ o $V_n-NR^8R^9$.

En determinadas formas de realización, la frase “o R^8 y R^9 junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado” se refiere a un radical R^8 y R^9 unido a diferentes átomos dentro del mismo grupo, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-NR^8C(=O)R^7$ o $V_n-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$.

- 5 En determinadas formas de realización, la frase “o R^9 y R^{10} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado” se refiere a un anillo formado a través de un radical R^9 y R^{10} unido al mismo átomo de nitrógeno, tal como en un grupo que presenta la fórmula $V_n-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$.

10 Los compuestos de la presente invención pueden presentar uno o más centros asimétricos; tales compuestos, por tanto, pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique lo contrario, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir ambos enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros, racémicas o diferentes, de los mismos. Por consiguiente, la presente invención también incluye todos los isómeros de este tipo, incluyendo mezclas diastereoméricas, diastereómeros puros y enantiómeros puros de los compuestos de la
15 presente invención. El término “enantiómero” se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. El término “diastereómero” se refiere a un par de isómeros ópticos que no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros presentan diferentes propiedades físicas, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y están comprendidas todas las formas de este tipo dentro del alcance de la invención. El término “tautómero” o “forma tautomérica” se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una baja barrera de energía. Por ejemplo, tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tal como isomerizaciones ceto-enólicas e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante la reorganización de algunos de los
25 electrones de enlace.

En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, se contemplan entonces todos los estereoisómeros y se incluyen como los compuestos de la
30 invención. Cuando se especifica la estereoquímica mediante un trazo en forma de cuña continua o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define así.

Además de los compuestos de fórmula I, la invención también incluye solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. También se describen profármacos farmacéuticamente aceptables.
35

La frase “farmacéuticamente aceptable” indica que la sustancia o composición es compatible químicamente y/o toxicológicamente con los otros componentes que comprende una formulación, y/o el mamífero que está tratándose con la misma.

40 Un “solvato” se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos comprenden de manera no limitativa agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término “hidrato” se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.

45 Un “profármaco” es un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en el compuesto especificado o en una sal de tal compuesto. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácido, se une covalentemente a través de un enlace éster o amida a un grupo ácido carboxílico, hidroxilo o amino libre de un compuesto de la presente invención. Los residuos de aminoácido incluyen pero no se limitan a los 20
50 aminoácidos que se producen de manera natural comúnmente designados mediante símbolos de tres letras y también incluyen fosfoserina, fosfotreonina, fosfotirosina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, desmosina, isodesmosina, gamma-carboxiglutamato, ácido hipúrico, ácido octahidroindol-2-carboxílico, estatina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, penicilamina, ornitina, 3-metilhistidina, norvalina, betaalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, metil-alanina, para-benzoilfenilalanina, fenilglicina, propargilglicina, sarcosina, metionina sulfona y terc-butilglicina. Los ejemplos particulares de profármacos incluyen
55 compuestos de fórmula I covalentemente unidos a un residuo de fosfato.

Están asimismo comprendidos otros tipos de profármacos. Por ejemplo, un grupo carboxilo libre de un compuesto de fórmula I puede derivatizarse como un éster alquílico o amida. Como otro ejemplo, los compuestos de la presente
60 invención que comprenden grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse como profármacos convirtiendo el grupo hidroxilo en un grupo tal como, pero sin limitarse a, un grupo fosforiloximetiloxicarbonilo, dimetilaminoacetato, hemisuccinato o éster de fosfato, tal como se resume en Advanced Drugs Delivery Reviews, 1996, 19, 115. También se incluyen profármacos de carbamato de grupos amino e hidroxilo, así como profármacos de carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También se comprende la derivatización de grupos hidroxilo como
65 (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres, en los que el grupo acilo puede ser éster alquílico opcionalmente sustituido con grupos incluyendo, pero sin limitarse a, funcionalidades de ácido carboxílico, amina y éter, o en los que el grupo

acilo es un éster de aminoácido tal como se describió anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Los ejemplos más específicos incluyen la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoiilo(C₁-C₆)metilo, 1-(alcanoiilo(C₁-C₆))etilo, 1-metil-1-(alcanoiilo(C₁-C₆))etilo, alcoxi(C₁-C₆)carboniloximetilo, N-alcoxi(C₁-C₆)carbonilaminometilo, succinoílo, alcanoiilo (C₁-C₆), α -aminoalcanoiilo (C₁-C₄), arilacilo y α -aminoacilo o α -aminoacil- α -aminoacilo, en los que cada grupo α -aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos que se producen de manera natural, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-alquilo (C₁-C₆))₂ o glicosilo (el radical que resulta de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un hidrato de carbono).

Las aminas libres de los compuestos de fórmula I también pueden derivatizarse como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos pueden incorporar grupos que comprenden de manera no limitativa funcionalidades de ácido carboxílico, amina y éter. Por ejemplo, un profármaco puede formarse por la sustitución de un átomo de hidrógeno en el grupo amina con un grupo tal como R-carbonilo, RO-carbonilo, NRR'-carbonilo, en los que R y R' son independientemente cada uno alquilo (C₁-C₁₀), cicloalquilo (C₃-C₇) o bencilo, o R-carbonilo es un α -aminoacilo natural o α -aminoacilo-natural α -aminoacilo natural, -C(OH)C(O)OY en el que Y es H, alquilo (C₁-C₆) o bencilo, -C(OY₀)Y₁ en el que Y₀ es alquilo (C₁-C₄) e Y₁ es alquilo (C₁-C₆), carboxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₄) o mono-N- o di-N,N-alquilaminoalquilo (C₁-C₆), o -C(Y₂)Y₃ en el que Y₂ es H o metilo e Y₃ es mono-N- o di-N,N-alquilamino (C₁-C₆), morfolino, piperidin-1-ilo o pirrolidin-1-ilo.

Para ejemplos adicionales de derivados de profármacos, véase, por ejemplo, a) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) y Methods in Enzymology, vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985); b) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991); c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8:1-38 (1992); d) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77:285 (1988); y e) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984), cada uno de los que se incorpora específicamente en la presente memoria como referencia.

Una "sal farmacéuticamente aceptable", a menos que se indique lo contrario, incluye sales que conservan la eficacia biológica de la base o ácido libre correspondiente del compuesto especificado y no son biológicamente o de otra forma indeseables. Un compuesto de la invención puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico, o ambos grupos funcionales, y por consiguiente reaccionar con cualquiera de varios ácidos o bases orgánicos o inorgánicos para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con una base inorgánica o un ácido orgánico o mineral, incluyendo tales sales, pero sin limitarse a, sulfatos, piro-sulfato, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos. Puesto que un único compuesto de la presente invención puede incluir más de un resto ácido o básico, los compuestos de la presente invención pueden incluir mono, di o tri-sales en un único compuesto.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, mediante el tratamiento de la base libre con un compuesto ácido, por ejemplo un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido de piranosidilo tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico tal como ácido p-toluensulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, mediante el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica. Los ejemplos de sales inorgánicas adecuadas incluyen las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos tales como litio, sodio, potasio, bario y calcio. Los ejemplos de sales de bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, amonio, dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxi-etilamonio, bis(2-hidroxi-etil)amonio, feniletilbencilamina, dibencil-etilendiamina y sales similares. Otras sales de restos ácidos pueden incluir, por ejemplo, las sales formadas con procaína, quinina y N-metilglucosamina, más sales formadas con aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina.

Los compuestos de fórmula I también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como productos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de fórmula I.

La presente invención comprende asimismo los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los mencionados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que presenta una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico habitualmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier elemento o átomo particular tal como se especifica se contemplan dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus utilidades. Los isótopos a título de ejemplo que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de sustratos y/o compuestos. Isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de la mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. Isótopos emisores de positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato. Pueden prepararse generalmente compuestos marcados isotópicamente de la presente invención siguiendo procedimientos análogos a los dados a conocer en los esquemas y/o en los ejemplos a continuación en la presente memoria, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

METABOLITOS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

También se describen los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos de fórmula I descritos en la presente memoria. Un "metabolito" es un producto farmacológicamente activo producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o sal del mismo. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, los metabolitos de los compuestos de fórmula I incluyen compuestos producidos por un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Se identifican metabolitos, por ejemplo, preparando un isótopo radiomarcado (por ejemplo, ^{14}C o ^3H) de un compuesto de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo, superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono o a un ser humano, dejando suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (normalmente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente puesto que están marcados (otros se aíslan mediante la utilización de anticuerpos que pueden unirse a epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras de los metabolitos se determinan de manera convencional, por ejemplo, mediante análisis de EM, CL/EM o RNM. En general, el análisis de metabolitos se realiza de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia. Los metabolitos, siempre que no se encuentren de otra manera *in vivo*, son útiles en ensayos de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.

SÍNTESIS DE ACTIVADORES DE GLUCOCINASA

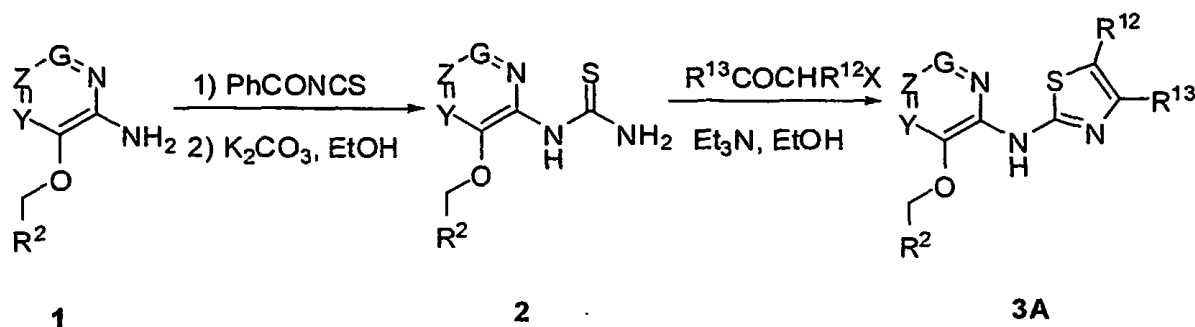
Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente en vista de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida están disponibles generalmente de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, preparados mediante procedimientos generalmente descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles mediante la base de datos en línea Beilstein).

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Pueden prepararse bibliotecas de compuestos de fórmula I mediante un enfoque de 'separación y mezcla' combinatorio o mediante síntesis paralelas múltiples utilizando química o bien de fase de disolución o bien de fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por tanto, según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

A título ilustrativo, los esquemas A-Q muestran procedimientos generales para preparar los compuestos de la presente invención así como productos intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de

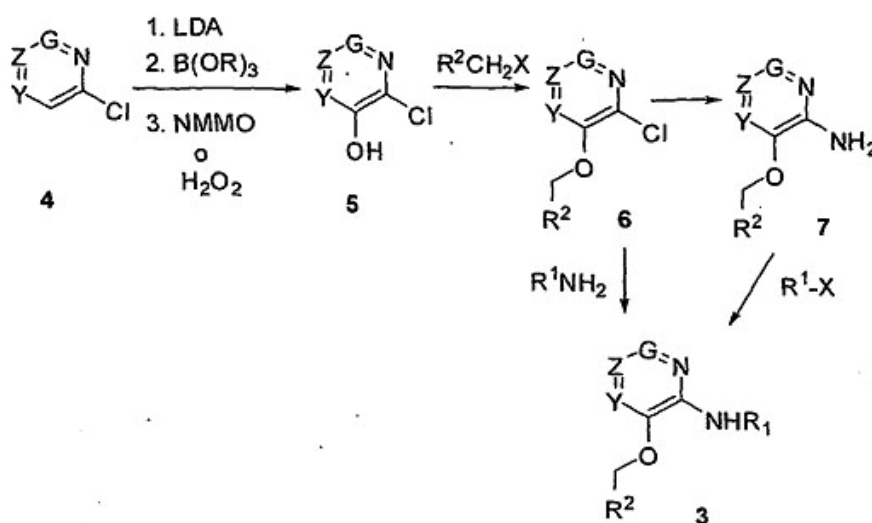
reacción individuales, véase la sección de ejemplos a continuación. Los expertos en la materia apreciarán que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque se representan materiales de partida y reactivos específicos en los esquemas y se tratan a continuación, pueden sustituirse otros materiales de partida y reactivos fácilmente para proporcionar una variedad de condiciones de reacción y/o derivados. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente en vista de esta memoria descriptiva utilizando química convencional bien conocida por los expertos en la materia.

Esquema A



El esquema A muestra un procedimiento de preparación de los compuestos (3A) de fórmula I en la que R¹ es tiazolilo. Para preparar el compuesto (3A), se hace reaccionar un 2-aminoheterociclo (1) con isotiocianato de bencilo para proporcionar un producto intermedio de benzotiourea, que se hidroliza a la tiourea (2) con una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, etanol. Alternativamente, el aminoheterociclo (1) puede tratarse con un isotiocianato de amonio o inorgánico, por ejemplo, el procedimiento de Meckler, en presencia de un ácido para proporcionar la tiourea (2) en una etapa. El tratamiento de la tiourea (2) con una α -halocetona R¹³COCHR¹²X, en la que X = OTs, Cl, Br, I o NR₃ (en el que R = alquilo C₁-C₆), en una base adecuada tal como trietilamina, base de Hunig, DBU, carbonato alcalino, hidróxido de sodio, etc. y un disolvente adecuado tal como etanol proporciona el tiazol (3A). Si la α -halo cetona R¹³COCHR¹²X deseada no está disponible comercialmente, puede prepararse mediante diversos procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos incluye, pero sin limitarse a, bromación de metilcetonas fácilmente sintetizadas o comerciales (Tetrahedron (1970) 5611-5615; Organic Synthesis (1946) 13-15; Tetrahedron (1990) 2943-2964), tratamiento con diazometano de cloruros de carbonilo, oxidación de 1-cloro-2-alcoholes, bromación de silil enol éteres o halógenoación de ésteres β -cetílicos seguido por descarboxilación.

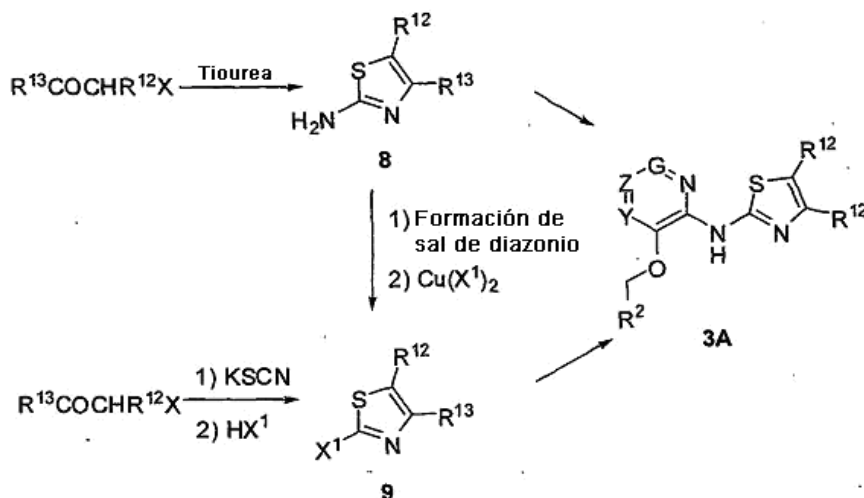
Esquema B



El esquema B muestra un procedimiento alternativo de preparación de un compuesto de fórmula I. Según el esquema B, puede prepararse haluro de arilo hidroxilado (5) (si no está disponible comercialmente) a partir de haluro de heteroarilo (4) mediante: 1) ortometalación con LDA u otra base adecuada; 2) conversión del anión al boronato mediante reacción con B(OR)₃; y 3) oxidación del boronato con un oxidante adecuado tal como óxido de N-metilmorfolina o peróxido de hidrógeno. La especie ortometalada también puede extinguirse con (TMSO)₂ para

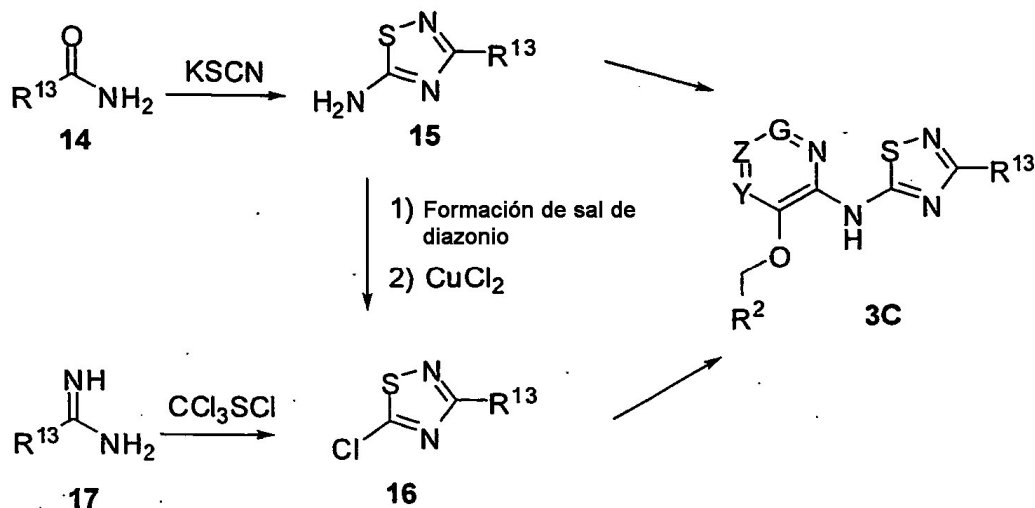
obtener el material hidroxilado (5) directamente tras el tratamiento final ácido. El compuesto heteroaromático hidroxilado (5) puede alquilarse con R^2CH_2X en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio y en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF para proporcionar el compuesto (6). Alternativamente, el compuesto heteroaromático hidroxilado (5) puede alquilarse en condiciones de Mitsunobu con R^2CH_2OH para proporcionar el compuesto (6). El compuesto (6) puede convertirse en el compuesto (7) mediante el método de Hartwig *et al.* (para un ejemplo de esta transformación por medio de analogía véase: Organic Letters (2001) 2729-2732), o mediante tratamiento con un catalizador de Pd y benzofenonaimina, o mediante calentamiento en presencia de amoníaco (o NH_2PG en el que PG es un grupo protector). El compuesto (7) puede convertirse en el compuesto (3) de fórmula I tras la reacción con un haluro de heteroarilo o arilo R^1X en presencia de un catalizador de base o un catalizador metálico (por ejemplo, cobre o paladio). Alternativamente, el compuesto (6) puede convertirse directamente en un compuesto (3) de fórmula I tras tratamiento con R^1NH_2 mediante catálisis básica o mediante catálisis con paladio o cobre; es decir, la reacción de Buchwald.

Esquema C



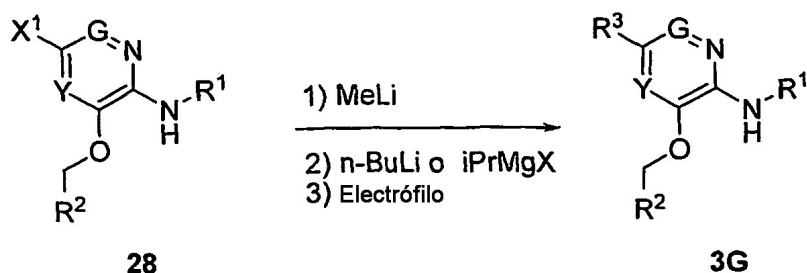
El esquema C muestra un procedimiento de preparación de los productos intermedios 2-aminotiazol y 2-bromotiazol (8) y (9), respectivamente, que son adecuados para su utilización en la preparación de compuestos de fórmula I tal como se muestra en el esquema B. Según el esquema C, puede tratarse α -halocetona $R^{13}COCHR^{12}X$ con tiourea en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o trietilamina en un disolvente apropiado tal como DMF o etanol para proporcionar aminotiazol (8). El aminotiazol (8) puede convertirse en un producto intermedio de sal de diazonio mediante varios procedimientos incluyendo, pero sin limitarse a, tratamiento con nitrito de sodio en ácido o isobutílnitrito. El tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con $Cu(X^1)_2$ ($X^1 = Cl$ o Br) o HBr proporciona el 2-halotiazol correspondiente (9). Alternativamente, utilizando el procedimiento sintético de Hantzsch, la α -halocetona $R^{13}COCHR^{12}X$ puede tratarse en primer lugar con $KSCN$, luego con HX en el que X es Cl o Br , para proporcionar el 2-halotiazol (9). Los compuestos de 2-halotiazol (8) y (9) pueden convertirse en el compuesto (3A) mediante los procedimientos mostrados en el esquema B.

Esquema E



El esquema E muestra un procedimiento de preparación de los productos intermedios 5-amino-1,2,4-tiadiazol y 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (15) y (16), respectivamente, que son adecuados para su utilización en la preparación de compuestos de fórmula I tal como se muestra en el esquema B. Según el esquema E, la amida primaria (14) puede convertirse en 5-amino-1,2,4-tiadiazol (15) calentando con KSCN en un disolvente apropiado tal como metanol o etanol (Adv. Heterocycl. Chem., (1982) 32, 285). La formación de la sal de diazonio del compuesto (15), seguido por el tratamiento de la sal de diazonio *in situ* con CuCl_2 proporciona el 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (16) correspondiente. El derivado de bromo correspondiente también puede sintetizarse a través de la utilización de CuBr_2 . Alternativamente, la reacción de amidina (17) con perclorometilmercaptano proporciona 5-cloro-1,2,4-tiadiazol (16) (Bioorg. Med. Chem., (2003) 11, 5529-5537). Los productos intermedios (15) y (16) pueden convertirse en el compuesto (3C) de fórmula I mediante los procedimientos mostrados en el esquema B.

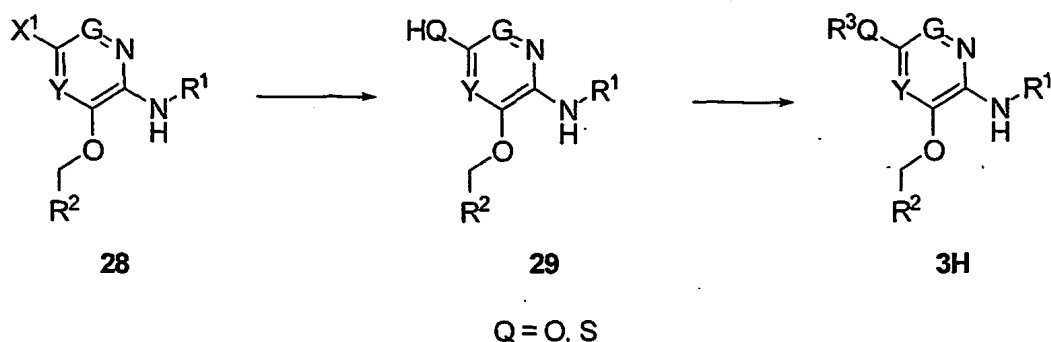
Esquema I



El esquema I muestra un procedimiento de preparación del compuesto (3G) de fórmula I en la que Z es CR^3 . Según el esquema I, el heterociclo sustituido con halógeno (28) (preparado mediante el procedimiento del esquema A o B) en el que $\text{X}^1 = \text{Cl}, \text{Br}$ o I , se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de disolución de metil-litio para eliminar el/los protón/protones intercambiable(s), y entonces se somete a transmetalación con un reactivo de alquil-litio tal como *n*-BuLi, *sec*-butil-litio, o un reactivo de Grignard tal como *i*-PrMg-haluro. El anión resultante se extingue entonces con un electrófilo para proporcionar el compuesto (3G). Los electrófilos adecuados comprenden de manera no limitativa: 1) aldehídos, 2) nitrilos, 3) *N*-metoxi-*N*-metilamidas (amidas de Weinreb), 4) dialquilsulfuros, 5) hexafluoroetano, 6) boronatos de trialquilo, 7) cloruros de sulfonilo, 8) cloruros de sulfamilo, 9) isocianatos, 10) dióxido de carbono, (11) haluros de alquilo, (12) trifluoroyodometano (13) reactivo de Mander y (14) cloroformatos. Los compuestos a título de ejemplo de la presente invención que pueden prepararse según el procedimiento del esquema I incluyen compuestos (3G) en los que R^3 es alquilo, fenilalquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo (de $\text{R}^3\text{Si}(\text{CH}_2)_n\text{I}$), Cl , SH , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, OR' , I , $\text{SCH}_2\text{R}'$, $\text{OCH}_2\text{R}'$, CO_2H , $\text{CH}(\text{OH})\text{-R}'$ y $\text{C}(=\text{O})\text{R}'$, en los que R' es alquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo o arilo.

Alternativamente, el heterociclo sustituido con halógeno (28) puede convertirse en el compuesto (3G) en el que R^3 es alquilo, arilo, heteroarilo, alquenoilo o alquinoilo, mediante una reacción de acoplamiento mediada por metal (por ejemplo, Cu o Pd) tal como, pero sin limitarse a, la reacción de Negishi, la reacción de Suzuki, la reacción de Sonogashira o la reacción de Stille.

Esquema J

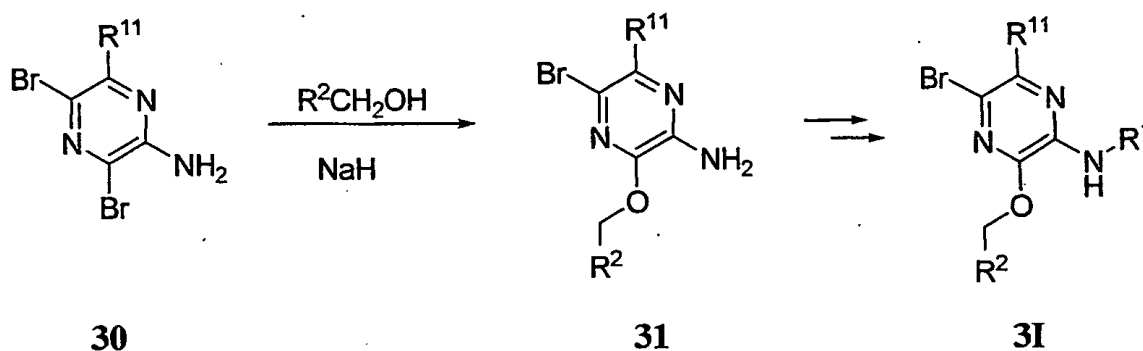


El esquema J muestra un procedimiento de preparación de compuestos (3H) de fórmula I, en la que Z = C-SR^3 o C-OR^3 , a partir de un heterociclo sustituido con halógeno (28). Según el esquema J, el heterociclo sustituido con

halógeno (28), preparado mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en un tiol o alcohol (29) mediante uno de los varios procedimientos. Según un procedimiento, el heterociclo sustituido con halógeno (28) se trata en primer lugar con una cantidad apropiada de disolución de metil-litio para eliminar protón/protones intercambiable(s), y entonces se somete a transmetalación con un reactivo de alquil-litio tal como *n*-BuLi, *sec*-butil o *terc*-butil-litio, o un reactivo de Grignard tal como *i*-PrMg-haluro. El anión resultante se extingue entonces con o bien azufre elemental o bien peróxido de bis(trimetilsililo) para formar el compuesto sustituido con hidroxilo o mercapto (29) correspondiente. Alternativamente, el anión puede extinguirse con borato de trimetilo y oxidarse con o bien peróxido de hidrógeno (J. Med. Chem. (2004) 3089-3104) o bien óxido de *N*-metilmorfolina (Syn. Lett. (1995) 931-932) para proporcionar el fenol (29). Como tercera ruta sintética, el haluro (28) puede convertirse en condiciones mediadas por Pd en tiol o fenol (29) utilizando triisopropilsilantiolato de potasio (Tetrahedron Letters (1994) 3225-3226) o *terc*-butildimetilsilóxido de sodio (J. Org. Chem., (2002) 5553-5566). El tiol o fenol (29) puede alquilarse con una variedad de electrófilos utilizando condiciones de reacción convencionales para proporcionar el éter (3H) correspondiente de fórmula I. Los electrófilos adecuados comprenden de manera no limitativa haluros de alquilo, haluros bencílicos, heteroarilo-CH₂X, haluros de cicloalquilo, aceptores de Michael y haluros de heteroarilo activados tales como, pero sin limitarse a, 2-fluorocianobenceno, 4-fluorocianobenceno, 2-fluoronitrobenceno, 4-fluoronitrobenceno, 2-cloro-4-nitropiridina, 2-halopiridina, 2-halopirimidina, 4-halopirimidina, haluros de arilo y haluros de heteroarilo.

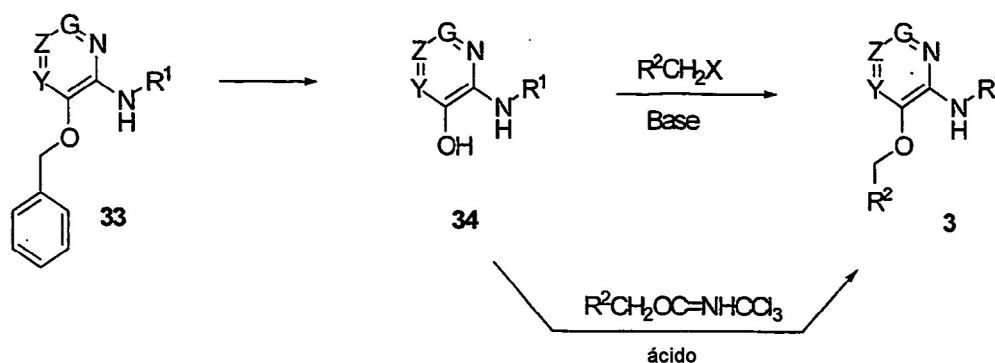
Una alternativa a los procedimientos anteriores es convertir el haluro (28) en un sulfuro de alquilo utilizando condiciones mediadas por Pd con sulfuros apropiadamente funcionalizados. Los ejemplos de tales sulfuros comprenden de manera no limitativa ésteres del ácido 3-mercaptopropanoico, 3-mercaptopropanonitrilo o 2-(trimetilsilil)etanotiol. Sulfuros de este tipo pueden desprotegerse para dar el tiol y alquilarse con una variedad de electrófilos en condiciones convencionales (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1990), 38(10), 2667-75).

Esquema K



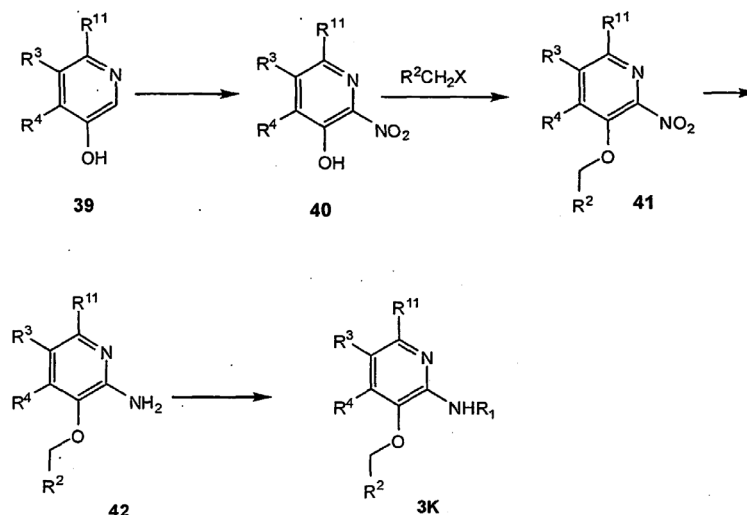
El esquema K muestra un procedimiento de adición del ligador OCH²R₂ a un heterociclo de núcleo para proporcionar un compuesto (3I) de fórmula I en la que G = CR¹¹, X = C-Br e Y = N. Según el esquema K, se hace reaccionar 2-amino-3,5-dibromopirazina (30) con R²CH₂OH en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃ o NaH en un disolvente adecuado tal como DMF o etanol para proporcionar el compuesto (31) de manera regioselectiva. El compuesto (31) puede convertirse en el compuesto (3I) de fórmula I mediante el procedimiento del esquema A o B. El compuesto (3I) puede convertirse en los compuestos 5-sustituidos adicionales de fórmula I mediante los procedimientos mostrados en el esquema I o J.

Esquema L



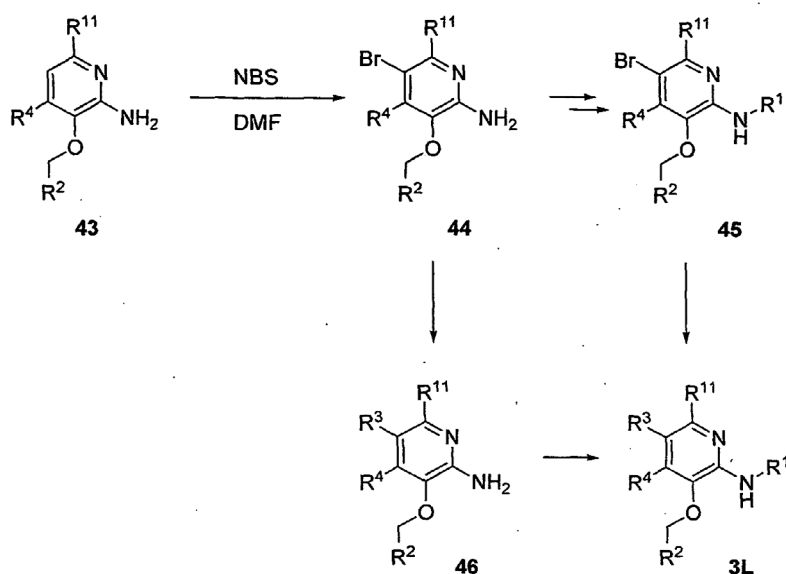
El esquema L muestra un procedimiento alternativo de adición del ligador $-OCH^2R_2$ a un heterociclo de núcleo para proporcionar un compuesto (3) de fórmula I. Según el esquema L, un bencil éter (33), preparado mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en el heterociclo sustituido con hidroxilo (34), por ejemplo mediante hidrólisis con un ácido fuerte (por ejemplo, HCl 6 N) o mediante hidrogenación (por ejemplo, H_2 o formiato de amonio en presencia de un catalizador metálico). La alquilación del heterociclo hidroxilado (34) con R^2CH_2X , en el que $X = OTs, OMs, Cl, Br, I$ o NR_3 , en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio, en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF, proporciona el compuesto (3) de fórmula I. Alternativamente, el compuesto (34) puede hacerse reaccionar con un tricloroimidato ($R^2CH_2OC(=N)HCCl_3$) en presencia de un ácido fuerte para proporcionar el compuesto (3) de fórmula I.

Esquema N



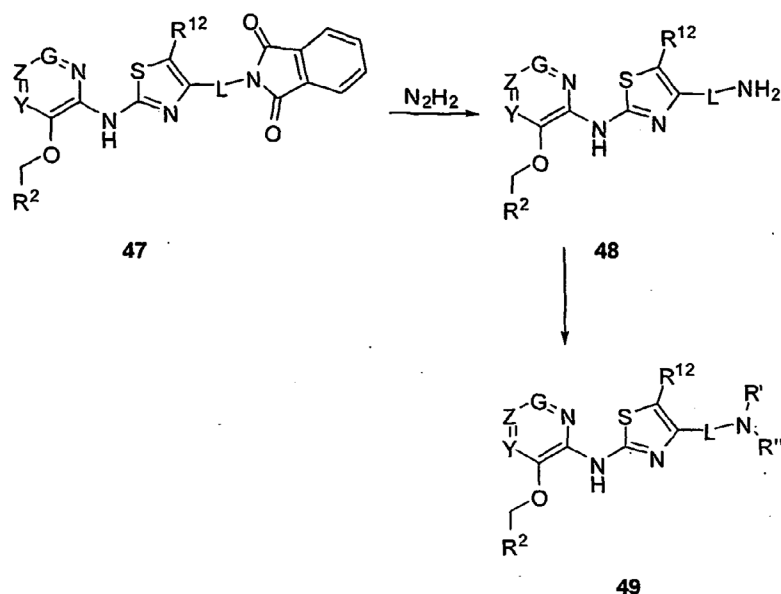
El esquema N muestra un procedimiento de preparación de un compuesto (3K) de fórmula I en la que $G = CR^{11}$, $Z = CR^3$ e $Y = CR^4$. Según el esquema N, la piridina hidroxilada (40) (si no está disponible comercialmente) puede prepararse a partir de heteroarilfenol (39) mediante nitración regioselectiva por medio de tratamiento con ácido nítrico en ácido acético o ácido sulfúrico. El compuesto heteroaromático hidroxilado (40) se alquila con R^2CH_2X en presencia de una base tal como, pero sin limitarse a, carbonato de cesio en un disolvente adecuado tal como, pero sin limitarse a, DMF para proporcionar el compuesto (41). Alternativamente, el compuesto heteroaromático hidroxilado (40) puede alquilarse con R^2CH_2OH en condiciones de Mitsunobu para proporcionar el compuesto (41). El compuesto (41) puede convertirse en un compuesto (42) mediante tratamiento de Zn en ácido acético, o mediante el tratamiento con níquel Raney e hidrógeno, o mediante otras condiciones de reducción adecuadas. El compuesto (42) puede convertirse en el compuesto (3K) de fórmula I mediante el procedimiento del esquema A o B.

Esquema O



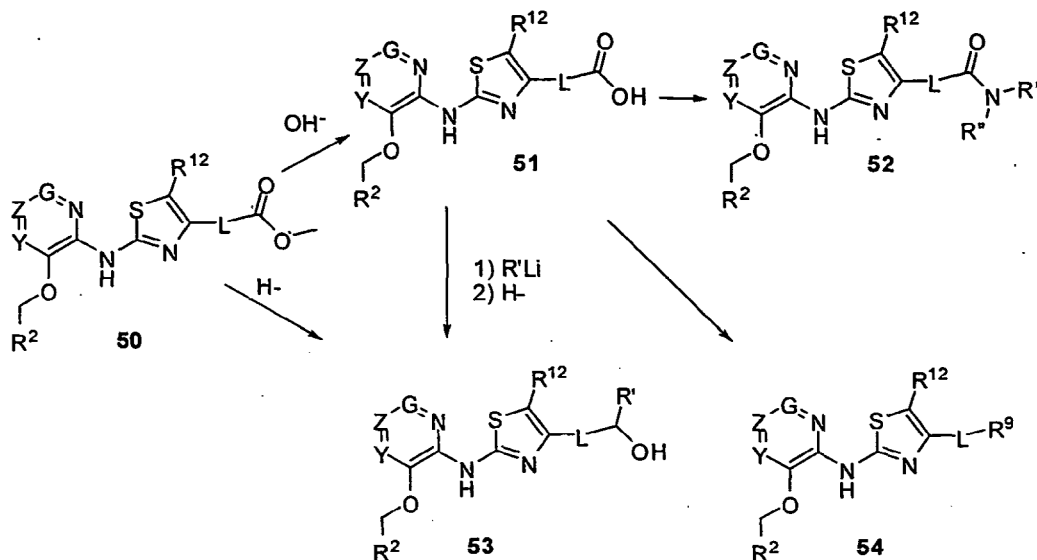
El esquema O muestra un procedimiento de preparación de un compuesto (3L) de fórmula I en la que $G = CR^{11}$, $Z = CR^3$ e $Y = CR^4$. Según el esquema O, la 2-aminopiridina (43) (que si no está disponible comercialmente, puede prepararse mediante el procedimiento del esquema L) se somete a bromación regioselectiva con un agente de bromación adecuado tal como NBS o bromuro para proporcionar el compuesto (44). El producto bromado (44) puede convertirse en el compuesto (45) mediante el procedimiento del esquema A o B. El compuesto (45) puede convertirse en compuestos 5-sustituídos (3L) de fórmula I mediante el procedimiento del esquema I o J. Alternativamente, la 2-aminopiridina bromada (44) puede convertirse en un compuesto 5-sustituído (46) mediante el procedimiento del esquema I o J, y entonces el grupo heterocíclico R^1 puede añadirse al compuesto (46) mediante el procedimiento del esquema A o B para proporcionar el compuesto (3L).

Esquema P



El esquema P muestra un procedimiento de preparación de compuestos de fórmula I en la que R^1 es un tiazolilo sustituido. Según el esquema P, el compuesto que contiene ftalimida (47) en el que L es un ligador de alquilo ramificado o alquilo, que puede prepararse mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en amina (48) mediante tratamiento con hidrazina. La amina (48) puede tratarse para dar la amida, carbamato, urea, tiourea, monoalquilamina, dialquilamina, amidina o guanidina (49) mediante procedimientos rutinarios en la bibliografía.

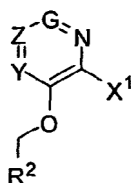
Esquema Q



El esquema Q muestra un procedimiento alternativo de preparación de compuestos de fórmula I en la que R^1 es un tiazolilo sustituido. Según el esquema Q, el compuesto que contiene éster (50) en el que L es un ligador de alquilo ramificado o alquilo, que puede prepararse mediante el procedimiento del esquema A o B, puede convertirse en alcohol (53) o ácido carboxílico (51) mediante reducción o hidrólisis con un hidruro o hidróxido, respectivamente. El ácido carboxílico (51) puede convertirse en una amida primaria, secundaria o terciaria (52) utilizando una variedad de procedimientos de acoplamiento de amida conocidos por los expertos en la materia. El compuesto (51) también puede convertirse en el compuesto (54), en el que R^9 es un grupo heterociclilo tal como, pero sin limitarse a, tetrazolilo, imidazolilo, triazolilo o tiazolilo, mediante procedimientos de acoplamiento conocidos por los expertos en la materia.

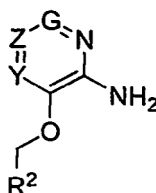
En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



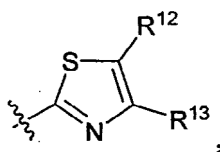
en la que X^1 es un grupo saliente, tal como un halógeno, tal como Cl, con un compuesto de fórmula R^1NH_2 en presencia de un catalizador de base o catalizador metálico; o

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

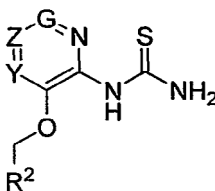


con un compuesto de fórmula R^1-X^2 , en la que X^2 es un grupo saliente, tal como un halógeno, tal como Cl o Br, en presencia de un catalizador básico o catalizador metálico; o

(c) cuando R^1 es



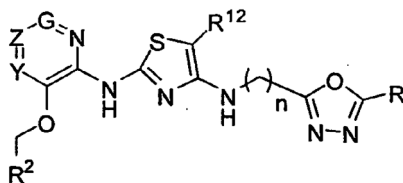
hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula $R^{13}COCHR^{12}X^3$, en la que X^3 es un grupo saliente, tal como un sulfonato, halógeno o un grupo amino, tal como OTs, Cl, Br, I o NR_3 en el que R es alquilo C_1-C_6 , en presencia de una base; o

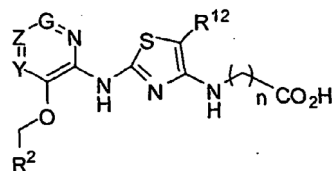
(d) para un compuesto de fórmula I en la que Z es C-CH(OH)R^{6'} en el que R^{6'} es alquilo C₁-C₆ o fenilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en la que Z es CBr con un compuesto de fórmula R^{6'}-C(O)H en presencia de una base tal como un alquilio (por ejemplo metilitio y/o butilitio); o

(e) para un compuesto que presenta la fórmula Ia



Ia

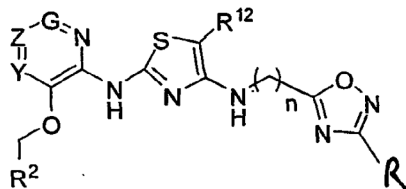
en la que n es 1-6 y R es alquilo C₁-C₆ (tal como metilo), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula Ib



Ib

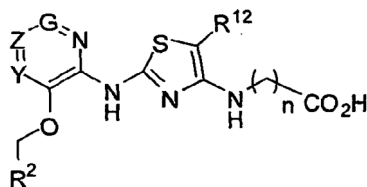
con un compuesto que presenta la fórmula H₂N-NHC(O)-(alquilo C₁-C₆), por ejemplo H₂N-NHC(O)-CH₃, seguido por tratamiento con un agente deshidratante tal como POCl₃; o

(f) para un compuesto que presenta la fórmula Ic



Ic

en la que n es 1-6 y R es alquilo C₁-C₆ (tal como metilo), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula Ib



Ib

con un compuesto que presenta la fórmula HO-NHC(=NH)R, por ejemplo HO-NHC(=NH)CH₃, en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de N-((dimetilamino)fluorometil)-N-metilmetanaminio (V) y una base tal como una base de amina, por ejemplo diisopropiletilamina.

En la preparación de compuestos de fórmula I, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, aminas primarias o secundarias, etc.) de los productos intermedios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad para tal protección se determina fácilmente por un experto en la materia. Para una descripción general de grupos protectores y su utilización, véase T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

PROCEDIMIENTOS DE SEPARACIÓN

En cualquiera de los procedimientos sintéticos para preparar compuestos de fórmula I, puede ser ventajoso para separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican hasta el grado de homogeneidad deseado mediante las técnicas comunes en la materia. Normalmente, tales separaciones implican extracción de múltiples fases, cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquiera de varios procedimientos incluyendo, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión molecular; intercambio iónico; aparatos y procedimientos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; pequeña escala analítica; lecho en movimiento simulado (SMB) y cromatografía en capa gruesa o fina preparativa, así como técnicas de cromatografía ultrarrápida y de capa fina a pequeña escala.

Otra clase de procedimientos de separación implica el tratamiento de una mezcla de reacción con un reactivo seleccionado para unirse a o que vuelve de otra forma separable a un producto deseado, material de partida sin reaccionar, subproducto de reacción o similares. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbono activado, tamices moleculares, medios de intercambio iónico o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material básico, bases en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción iónica líquido/líquido (LIX) o similares.

La selección de procedimientos de separación apropiados depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y peso molecular en la destilación y sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de materiales en medios ácido y básico en la extracción de múltiples fases y similares. Un experto en la materia aplicará las técnicas que presenten la mayor probabilidad de lograr la separación deseada.

Pueden separarse mezclas diaestereoméricas en sus diaestereómeros individuales basándose en sus diferencias físicoquímicas mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, tal como mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un compuesto auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o Cloruro de ácido de Mosher), separando los diaestereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereoisómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, bariolos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante la utilización de una columna de HPLC quiral.

Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero puede obtenerse mediante resolución de la mezcla racémica utilizando un procedimiento tal como formación de diaestereómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., J. Chromatogr., (1975) 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención pueden separarse y aislarse mediante cualquier procedimiento adecuado, incluyendo: (1) formación de sales diaestereoméricas, iónicas con compuestos quirales y separación mediante cristalización fraccionada u otros procedimientos, (2) formación de compuestos diaestereomérico con reactivos de derivatización quirales, separación de los diaestereómeros y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros enriquecidos o sustancialmente puro directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

En el procedimiento (1), pueden formarse sales diaestereoméricas mediante reacción de bases enantioméricamente puras quirales tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina, α -metil- β -feniletilamina (anfetamina) y similares con compuestos asimétricos que portan una funcionalidad ácida, tal como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Puede inducirse la separación de las sales diaestereoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos de amino, la adición de ácidos sulfónico o carboxílico quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico puede dar como resultado la formación de las sales diaestereoméricas.

Alternativamente, mediante el procedimiento (2), el sustrato que va a resolverse se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diaestereomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322). Los compuestos diaestereoméricos pueden formarse haciendo reaccionar compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quirales enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguidos por la separación de los diaestereómeros e hidrólisis para proporcionar el enantiómero enriquecido o puro. Un procedimiento de determinación de la pureza óptica implica preparar ésteres quirales, tales como un éster mentílico, por ejemplo, (-)-cloroformiato de mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de α -metoxi- α -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem., (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y analizando el espectro de ^1H RMN para detectar la presencia de los dos diaestereómeros o

enantiómeros atropisoméricos. Pueden separarse diaestereómeros estables de compuestos atropisoméricos y aislarse mediante cromatografía de fase inversa y normal siguiendo los procedimientos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Mediante el procedimiento (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros puede separarse mediante cromatografía utilizando un fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. of Chromatogr., (1990) 513:375-378). Pueden distinguirse enantiómeros purificados o enriquecidos mediante procedimientos utilizados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

MÉTODOS DE TRATAMIENTO CON COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse como agentes terapéuticos o profilácticos para tratar enfermedades o trastornos mediados por niveles deficientes de actividad glucocinasa o que pueden tratarse activando la glucocinasa incluyendo, pero sin limitarse a, diabetes mellitus, intolerancia a la glucosa, IFG (glucosa en ayunas alterada) e IFG (glicemia en ayunas alterada), así como otras enfermedades y trastornos tales como los tratados a continuación. Además, los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse para prevenir la evolución del tipo limitrofe, intolerancia a la glucosa, IFG (glucosa en ayunas alterada) o IFG (glicemia en ayunas alterada) a diabetes mellitus.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención proporciona métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones descritos en la presente memoria administrando a un mamífero, tal como un ser humano, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, o solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno. En una realización, el método comprende administrar a un mamífero un compuesto de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en los que el objetivo es prevenir o ralentizar (aliviar) un trastorno o cambio fisiológico no deseado. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos deseados o beneficiosos comprenden de manera no limitativa alivio de síntomas, disminución del grado de enfermedad, estado patológico estabilizado (es decir, no hay empeoramiento), retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico, y remisión (o bien parcial o bien total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen los que ya presentan la afección o trastorno así como los propensos a presentar la afección o trastorno o aquéllos en que la afección o trastorno va a prevenirse. Los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" comprenden tratamiento tanto preventivo, es decir, profiláctico, como paliativo.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que presenta o corre el riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente memoria e incluye, pero sin limitarse a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo seres humanos.

En ciertas formas de realización, los métodos de la presente invención son útiles para tratar diabetes mellitus. La diabetes mellitus es una afección en la que el nivel de glucosa en plasma en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) es superior o igual a 126 mg/dl (sometido a prueba en dos ocasiones) y el nivel de glucosa en plasma a las 2 horas de una prueba de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (OGTT) es superior o igual a 200 mg/dl. Los síntomas clásicos adicionales incluyen polidipsia, polifagia y poliuria.

En ciertas formas de realización, los métodos de la presente invención son útiles para tratar el síndrome de intolerancia a la glucosa (IGT). El IGT se diagnostica por la presentación de un nivel de glucosa en plasma en ayunas de menos de 126 mg/dl y un nivel de exposición a glucosa oral tras 2 horas superior a 140 mg/dl.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como agentes terapéuticos o profilácticos de complicaciones diabéticas tales como, pero sin limitarse a, neuropatía, nefropatía, retinopatía, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma hiperosmolar diabético, enfermedades infecciosas (por ejemplo, infección respiratoria, infección de las vías urinarias, infección del tubo digestivo, infección del tejido blando dérmico, infección de las extremidades inferiores etc.), gangrena diabética, xerostomía, disminución de la audición, enfermedad cerebrovascular, alteración circulatoria periférica, etc.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como agentes terapéuticos o profilácticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, obesidad, síndrome metabólico (síndrome X), hiperinsulinemia, trastorno sensorial inducido por hiperinsulinemia, dislipoproteinemia (lipoproteínas anómalas en la sangre) incluyendo dislipidemia diabética, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia (exceso de lipoproteínas en la

sangre) incluyendo tipo I, II-a (hipercolesterolemia), II-b, III, IV (hipertrigliceridemia) y V (hipertrigliceridemia), niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, aterosclerosis y sus secuelas, reestenosis vascular, enfermedad neurodegenerativa, depresión, trastornos del SNC, esteatosis hepática, osteoporosis, hipertensión, enfermedades renales (por ejemplo, nefropatía diabética, nefritis glomerular, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal terminal, etc.), infarto de miocardio, angina de pecho y enfermedad cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral).

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse como agentes terapéuticos o profilácticos en el tratamiento de enfermedades y trastornos tales como, pero sin limitarse a, osteoporosis, hígado graso, hipertensión, síndrome de resistencia a la insulina, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide crónica, espondilitis deformante, artrosis, lumbago, gota, inflamación traumática o posoperatoria, remisión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa), pancreatitis, síndrome de obesidad visceral, caquexia (por ejemplo, caquexia carcinomatosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa, caquexia inducida por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida), síndrome de ovarios poliquísticos, distrofia muscular, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel, etc.), síndrome del intestino irritable, diarrea crónica o aguda, espondilitis deformante, artrosis, remisión de la hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, cistitis, SIDA y similares.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con uno o más fármacos adicionales tales como se describe a continuación. La dosis del segundo fármaco puede seleccionarse apropiadamente basándose en una dosis clínicamente utilizada. La proporción del compuesto de fórmula I y el segundo fármaco puede determinarse apropiadamente según el sujeto de administración, la vía de administración, la enfermedad diana, el estado clínico, la combinación y otros factores. En los casos en los que el sujeto de administración es un ser humano, por ejemplo, el segundo fármaco puede utilizarse en una cantidad de 0,01 a 100 partes en peso por parte en peso del compuesto de fórmula I.

El segundo compuesto de la formulación de la formulación de combinación o régimen de dosificación presenta preferentemente actividades complementarias al compuesto de fórmula I de manera que no se afectan de manera adversa entre sí. Tales fármacos están presentes adecuadamente en combinación en cantidades que son eficaces para el fin pretendido. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un segundo fármaco, tal como se describe en la presente memoria.

El compuesto de fórmula I y el/los agente(s) farmacéuticamente activo(s) adicional(es) pueden administrarse juntos en una composición farmacéutica unitaria o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Tal administración secuencial puede estar próxima en el tiempo o alejada en el tiempo. Las cantidades del compuesto de fórmula I y el/los segundo(s) agente(s) y las momentos de administración relativos se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los principios activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de utilizar los compuestos por separado. Un efecto sinérgico puede conseguirse cuando los principios activos: (1) se formulan conjuntamente y se administran o suministran simultáneamente en una formulación de dosificación unitaria, combinada; (2) se suministran mediante alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) mediante algún otro régimen. Cuando se suministran en terapia de alternancia, puede conseguirse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, por ejemplo en combinación con fármaco(s) adicional(es) tal(es) como un agente terapéutico para diabetes mellitus, y/o un agente terapéutico para complicaciones diabéticas, tal como se definió anteriormente. Los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para diabetes mellitus que pueden utilizarse en combinación con un compuesto de fórmula I incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraída a partir del páncreas porcino o bovino; preparaciones de insulina humana sintetizada mediante una técnica de ingeniería genética utilizando *Escherichia coli* o una levadura), un fragmento de insulina o derivados de la misma (por ejemplo, INS-1), agentes para mejorar la resistencia a la insulina (por ejemplo, clorhidrato de pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona o sus maleatos, GI-262570, JTT-501, MCC-555, YM-440, KRP-297, CS-011, FK-614), inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitalo), biguanidas (por ejemplo, fenformina, metformina, buformina), secretagogos de insulina [sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o su sal de calcio hidratada, GLP-1], inhibidores de dipeptidilpeptidasa IV (por ejemplo, NVP-DPP-278, PT-100), agonistas de beta-3

(por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140, etc.), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, ácido vanádico), inhibidores de la gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas del glucagón), inhibidores de SGLT (co transportador de sodio-glucosa) (por ejemplo, T-1095) y similares. Los ejemplos de agentes terapéuticos conocidos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat (SNK-860), CT-112), factores neurotróficos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF), promotores de la secreción y producción del factor neurotrófico, inhibidores de PKC (por ejemplo, LY-333531), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT946, pimagedina, piratoxatina, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT766), EXO-226), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico) y vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina).

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse, por ejemplo en combinación con agentes antihiperlipidémicos. Las pruebas epidemiológicas han establecido firmemente la hiperlipidemia como un factor de riesgo primario para provocar enfermedad cardiovascular (CVD) debida a aterosclerosis. En los últimos años, se ha enfatizado la disminución de los niveles de colesterol plasmáticos, y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad en particular, como etapa esencial en la prevención de CVD. La enfermedad cardiovascular es especialmente prevalente entre sujetos diabéticos, por lo menos en parte debido a la existencia de múltiples factores de riesgo independientes en esta población. El tratamiento satisfactorio de la hiperlipidemia en la población general, y en sujetos diabéticos en particular, es por tanto de importancia médica excepcional. Los ejemplos de agentes antihiperlipidémicos incluyen compuestos de estatina que son inhibidores de la síntesis de colesterol (por ejemplo, cerivastatina, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, itavastatina o sus sales, etc.), inhibidores de escualeno sintasa o compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato) que presentan una acción de reducción de triglicéridos y similares.

Los compuestos de la presente invención también puede utilizarse, por ejemplo, en combinación con agentes hipotensivos. La hipertensión se ha asociado con niveles de insulina en sangre elevados, una afección conocida como hiperinsulinemia. La insulina, una hormona peptídica cuyas acciones principales son promover la utilización de glucosa, la síntesis de proteínas y la formación y almacenamiento de lípidos neutros, también actúa promoviendo el crecimiento de células vasculares y el aumento de retención de sodio renal, entre otras cosas. Estas últimas funciones pueden lograrse sin afectar a los niveles de glucosa y son causas conocidas de hipertensión. El crecimiento de la vasculatura periférica, por ejemplo, puede provocar constricción de capilares periféricos, mientras que la retención de sodio aumenta el volumen de sangre. Por tanto, la reducción de los niveles de insulina en pacientes hiperinsulinémicos puede prevenir el crecimiento vascular anómalo y la retención de sodio renal provocada por altos niveles de insulina y de ese modo aliviar la hipertensión. Los ejemplos de agentes hipotensivos incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, candesartán cilexetil, losartán, eprosartán, valsartán, temisartán, irbesartán, tasosartán), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipino, nifedipino, nicardipino, amlodipino, efonidipino) y clonidina.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con agentes antiobesidad. El término "obesidad" implica un exceso de tejido adiposo. La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de muchas enfermedades muy comunes tales como diabetes, aterosclerosis e hipertensión. En cierta medida, el apetito se controla mediante zonas diferenciadas en el hipotálamo: un centro de alimentación en el núcleo ventrolateral del hipotálamo (VLH) y un centro de saciedad en el hipotálamo ventromedial (VMH). La corteza cerebral recibe señales positivas del centro de alimentación que estimulan a comer, y el centro de la saciedad modula este proceso enviando impulsos inhibidores al centro de alimentación. Varios procesos reguladores pueden influir en estos centros hipotalámicos. El centro de saciedad puede activarse por los aumentos de glucosa plasmática y/o insulina tras una comida. Los ejemplos de agentes antiobesidad incluyen fármacos antiobesidad que actúan sobre el sistema nervioso central (por ejemplo, dexfenfluramina, fenfluramina, fentermina, sibutramina, anfepramon, dexanfetamina, mazindol, fenilpropanolamina, clobenzorex), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo orlistat), agonistas de beta-3 (por ejemplo, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140), péptidos anorécticos (por ejemplo, leptina, CNTF (factor neurotrófico ciliar) y agonistas de colecistocinina (por ejemplo lintitript, FPL-15849).

ADMINISTRACIÓN DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada a la afección que va a tratarse. Las vías adecuadas incluyen oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Se apreciará que la vía preferida puede variar con por ejemplo el estado del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, puede formularse como una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra por vía parenteral, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma farmacéutica unitaria inyectable, tal como se detalla a continuación.

FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

- Con el fin de utilizar un compuesto de fórmula I o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica convencional como una composición farmacéutica. Según este aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, se dosifican y se administran de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y vía de administración, que concuerda con una buena práctica médica. Los factores de consideración en este contexto incluyen el trastorno particular que se está tratando, el mamífero particular que se está tratando, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por los médicos. La cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que va a administrarse se registrará por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, aliviar o tratar el trastorno. El compuesto de la presente invención se formula normalmente en formas farmacéuticas de administración para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y permitir cumplimiento del paciente con el régimen prescrito.
- La composición para su utilización en la presente memoria es preferentemente estéril. En particular, las formulaciones que van a utilizarse para la administración *in vivo* deben ser estériles. Tal esterilización se logra fácilmente, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. El compuesto habitual puede almacenarse como una composición sólida, una formulación liofilizada o como una disolución acuosa.
- Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I que presenta el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con estabilizantes, excipientes, portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16ª edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, un polvo molido, o una disolución acuosa. La formulación puede realizarse mezclando a temperatura ambiente en el pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente de la utilización particular y la concentración del compuesto, pero puede oscilar entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada. Las formulaciones pueden prepararse utilizando procedimientos de mezclado y disolución convencionales. Por ejemplo, el principio activo a granel (es decir, compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de complejación conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más excipientes.
- El excipiente, diluyente o portador particular utilizado dependerá de los medios y fines para los que el compuesto de la presente invención se está aplicando. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la materia como seguros (GRAS) que van a administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Estabilizantes, excipientes, portadores y diluyentes aceptables son no tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes que incluyen ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; alcohol bencílico, butílico o fenólico; alquilparabenos tales como metil o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones que forman sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacantes, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o adyuvante en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento). Los principios activos farmacéuticos también pueden alojarse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980). Un "liposoma" es una vesícula pequeña

compuesta por diversos tipos de lípidos, fosfolípidos y/o tensioactivo que es útil para la administración de un fármaco (tal como los inhibidores de glucocinasa dados a conocer en la presente memoria y, opcionalmente, un agente quimioterápico) a un mamífero. Los componentes del liposoma se disponen comúnmente en la formación de una bicapa, similar a la disposición de los lípidos de las membranas biológicas.

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida de compuestos de fórmula I. Ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contiene un compuesto de fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, por ejemplo, películas o microcápsulas. Ejemplos de matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato), o poli(alcohol vinílico)), poliláctidas (patente US n.º 3.773.919), copolímeros del ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilvinilo no degradable, copolímeros de ácido glicólico-ácido láctico degradable tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas por copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando aquellos agentes humectantes o disgregantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente no tóxico por vía parenteral aceptable, tal como una disolución en 1,3-butanodiol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los disolventes y vehículos aceptables que pueden emplearse son agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónico. Además, aceites fijos estériles pueden emplearse convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Para este fin cualquier aceite fijo insípido puede emplearse incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden utilizarse de la misma manera en la preparación de inyectables.

Las formulaciones adecuadas para administración vía parenteral incluyen disoluciones de inyección estéril acuosa y no acuosa que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos que producen la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que puede incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las composiciones de la invención también pueden estar en una forma adecuada para su utilización oral (por ejemplo como comprimidos, pastillas para chupar, cápsulas duras o blandas, suspensiones aceitosas o acuosas, emulsiones, gránulos o polvos dispersables, jarabes o elixires), para su utilización tópica (por ejemplo como cremas, pomadas, geles o suspensiones o disoluciones aceitosas o acuosas), para su administración mediante inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un pulverizador líquido), para su administración mediante insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido)

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación de comprimido incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio, agentes disgregantes y de granulación tales como almidón de maíz o ácido algénico; agente aglutinantes tales como almidón; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, y antioxidantes, tales como ácido ascórbico. Las formulaciones de comprimido pueden recubrirse o no o bien para modificar su desintegración y la absorción posterior del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o bien para mejorar su estabilidad y/o apariencia, en cualquier caso, utilizando agentes de recubrimiento y procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

Las composiciones para su utilización oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma finamente en polvo junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes humectantes o dispersantes tales como lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos (por ejemplo estearato de polioxetileno), o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes (tal como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo, antioxidantes (tal como ácido ascórbico), agentes colorantes, agentes aromatizantes y/o agentes edulcorantes (tal como sacarosa, sacarina o aspartamo).

Las suspensiones aceitosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal (tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco) o en un aceite mineral (tal como parafina líquida). Las suspensiones aceitosas también pueden contener un agente espesante tal como cera de abeja,

parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes pueden añadirse para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

5 Los gránulos y polvos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua generalmente contienen el principio activo junto con un agente humectante o dispersante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes humectantes o dispersante y agentes de suspensión se ejemplifican mediante aquéllos ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales tales como agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite-en-agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, tal como por ejemplo parafina líquida o una mezcla de cualquiera de estas. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas que se producen de manera natural tales como goma acacia o goma tragacanto, fosfatidos que se producen de manera natural tales como soya, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo monooleato de sorbitano) y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno tal como monooleato de polioxietilenosorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes conservantes, aromatizantes y colorantes.

15 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un agente emoliente, conservante, aromatizante y/o colorante.

20 Las formulaciones de supositorios pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a temperatura rectal y se fundirá por tanto en el recto para liberar el fármaco. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles. Formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del principio activo tales como portadores que son apropiados como se conoce en la técnica.

25 Las formulaciones tópicas, tales como cremas, pomadas, geles y suspensiones o disoluciones aceitosas o acuosas, pueden obtenerse generalmente formulando un principio activo con un diluyente o vehículo vía tópica aceptable convencional utilizando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica.

30 Las composiciones para administración transdérmica pueden estar en forma de aquellos parches para piel transdérmicos que conocen bien los expertos habituales en la materia.

35 Las formulaciones adecuadas para administración nasal o intrapulmonar presentan un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micrómetros (que incluyen tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos de micrómetros tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administra mediante inhalación rápida a través de las vías nasales o mediante inhalación a través de la boca de modo que alcanza los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones aceitosas o acuosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para administración en polvo seco o en pulverizador pueden prepararse según procedimientos convencionales y pueden suministrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de trastornos tal como se describe a continuación.

40 La composición farmacéutica (o formulación) para aplicación puede envasarse en una variedad de maneras dependiendo del procedimiento utilizado para la administración del fármaco. Por ejemplo, un artículo para la distribución puede incluir un recipiente que presenta depositado allí la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados se conocen bien por los expertos en la materia e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje inviolable para prevenir el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el recipiente presenta depositado en el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias apropiadas. Las formulaciones también pueden envasarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo viales y ampollas selladas, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, para su inyección justo antes de su utilización. Las suspensiones y soluciones de inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosificación diaria o una subdosis diaria unitaria, como en la presente memoria expuesta anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

45 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un principio activo tal como se definió anteriormente junto con un portador veterinario por tanto. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son de otra forma inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse vía parenteral, vía oral o mediante cualquier otra vía deseada.

La cantidad de un compuesto de la presente invención que se combina con uno o más excipientes para producir una forma farmacéutica individual oscilará necesariamente dependiendo del sujeto tratado, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que la prescribe. En una realización, una cantidad adecuada de un compuesto de fórmula I se administra a un mamífero que necesita del mismo. La administración en una realización se produce en una cantidad entre aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal al día. En otra forma de realización, la administración se produce en una cantidad entre 0,5 mg/kg de peso corporal y aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día. En algunos casos, los niveles de dosificación inferior al límite inferior del intervalo mencionado anteriormente puede ser más que adecuado, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aun mayores sin provocar ningún efecto secundario nocivo, siempre que tales dosis mayores se dividan en primer lugar en varias dosis pequeñas para su administración a lo largo del día. Para información adicional sobre vías de administración y regímenes de dosificación, véase el capítulo 25.3 en el volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990, que se incorpora específicamente en la presente memoria como referencia.

ARTÍCULOS DE PREPARACIÓN

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de los trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envases tipo blíster, etc. El recipiente puede estar formado a partir de una variedad de materiales tales como plástico o vidrio. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula I o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede presentar un orificio de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que presenta un bloqueador perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica).

El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto o asociado con el recipiente. El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones incluidas como costumbre en envases comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, utilización, dosificación, administración, contraindicaciones y/o advertencias con respecto a la utilización de tales productos terapéuticos. En una realización, la etiqueta o prospectos indican que la composición que comprende un compuesto de fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno mediado por los niveles deficientes de actividad glucocinasa, tal como diabetes mellitus. La etiqueta o prospecto también puede indicar que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos.

En ciertas formas de realización, los kits son adecuados para el suministro de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula I, tal como comprimidos o cápsulas. Un kit de este tipo incluye preferentemente varias dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que presente las dosificaciones orientadas en el orden de su utilización destinada. Un ejemplo de un kit de este tipo es un "envase tipo blíster". Los envases tipo blíster se conocen bien en la industria de envase y se utilizan ampliamente para envasar formas farmacéuticas unitarias. Si se desea, puede proporcionarse un adyuvante de memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un inserto en forma de calendario, designando los días en el programa del tratamiento en las que pueden administrarse las dosificaciones.

Según otra realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo; y (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto útil para tratar un trastorno mediado por niveles deficientes de actividad glucocinasa. Alternativa o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacterioestática para inyección (BWF), solución salina tamponada con fosfato, disolución de Ringer y disolución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista de usuario y comercial, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender además las direcciones para la administración del compuesto de fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además las direcciones para la administración separada, secuencial o simultánea de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que necesita del mismo.

En ciertas otras formas de realización en las que el kit comprende una composición de fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tales como una botella con divisiones o un paquete de lámina con divisiones, sin embargo, las composiciones separadas también pueden contenerse dentro de un recipiente sin divisiones, individual. En ciertas formas de realización, el kit comprende direcciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, vía oral y vía parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación se desea por el médico que lo prescribe.

Los compuestos de la presente invención también incluyen los compuestos de los ejemplos 1-151 descritos a continuación.

- 5 Se encontró que los compuestos marcados como "ejemplos de referencia" eran poco activos en los ensayos *in vitro* descritos a continuación.

Ejemplos

- 10 Con el fin de ilustrar la invención, son proporcionados los ejemplos siguientes. Sin embargo, debe apreciarse que estos ejemplos no limitan la invención y únicamente proporcionan un procedimiento de puesta en práctica de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las reacciones químicas descritas pueden adaptarse fácilmente para preparar varios otros activadores de glucocinasa de la invención, y se considera que los procedimientos
15 alternativos para preparar los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no mostrados a título de ejemplo según la invención puede realizarse con éxito mediante modificaciones evidentes para los expertos en la materia, por ejemplo, protegiendo apropiadamente los grupos que intervienen, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones de rutina de condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones dadas a conocer en la presente memoria o conocidas en la técnica presentan
20 aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

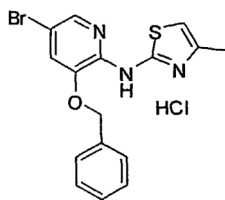
En los ejemplos descritos a continuación, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se exponen en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique de otra forma.

- 25 Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron normalmente con tapón de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa: Los materiales de vidrio se secaron en horno y/o con calor.

- 30 Se realizó la cromatografía en columna en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que se presenta una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SepPak (Waters). Se registraron los espectros ^1H -RMN en un instrumento Varian que funciona a 400 MHz. Se obtuvieron los espectros de ^1H -RMN como CDCl_3 o disoluciones d_6 -DMSO (indicadas en ppm), utilizando (7,25 ppm) o tetrametilsilano (0,00 ppm) como el patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se indican multiplicidades pico, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), a (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, se indican en Hertz (Hz)

Ejemplo 1

- 40 Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



- 45 Etapa A: Preparación de 3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-amina: Se añadió 3-((benciloxi))piridin-2-amina (25,0 g, 124,9 mmol) en acetonitrilo (300 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió en porciones 1-bromopirrolidin-2,5-diona (22,22 g, 124,9 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos, luego se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en EtOAc y se repartió con agua. Se lavó la fase orgánica dos veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con salmuera. Se añadió carbón activado a la fase orgánica, y se calentó la fase orgánica a reflujo, luego se
50 enfrió, se filtró a través de un tapón de Celite, y se concentró proporcionando 9,4 g del compuesto del título. Se resuspendieron el carbón y Celite en EtOAc y se filtraron a través de un tapón de Celite proporcionando 3,6 g adicionales del compuesto del título, proporcionando un total de 12,0 g (rendimiento del 34,3%). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 7,74 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,74 (sa, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 279,1 (M+H).
- 55 Etapa B: Preparación de 1-benzoil-3-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)tiourea: Utilizando el procedimiento según el ejemplo 2, etapa A, 1, se hizo reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-amina (12,0 g, 42,9 mmol) con isotiocianato de benzoilo (7,70 g, 47,2 mmol) proporcionando 1-benzoil-3-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)tiourea (17,9 g, rendimiento del 94,37%) como un sólido de color amarillo. ^1H -RMN (d_6 -DMSO) δ 8,20 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,92 (d,

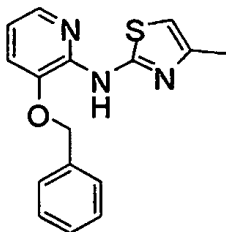
1H), 7,68 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,34 (m, 1H) 5,29 (s, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 442,0 (M+H).

Etapa C: Preparación de 1-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con 1-benzoi-3-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea (17,9 g, 40,5 mmol) e hidróxido de sodio 3 M (3,3 ml, 9,9 mmol), y se sometió la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción, se vertió en agua, y se filtró proporcionando 1-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea (12,6 g, rendimiento del 92,2%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 10,60 (sa, 1H), 8,59 (sa, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,30 (d, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,15 (s, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 340,0 (M+H).

Etapa D: Preparación de clorhidrato de 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con 1-cloropropan-2-ona (4,833 g, 52,24 mmol), 1-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea (12,62 g, 37,31 mmol), trietilamina (8,841 ml, 63,43 mmol), y etanol (30 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando clorhidrato de 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (11,5 g, rendimiento del 81,9%) como un polvo de color blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 8,05 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 378,0 (M+H-HCl). Análisis calculado para C₁₆H₁₅BrClN₃OS: C, 46,56; H, 3,66; N, 10,18; Hallado: C, 46,56; H, 3,77; N, 10,02.

Ejemplo 2

3-((Benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



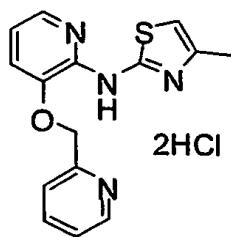
Etapa A: Preparación de 1-benzoi-3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiourea: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con isotiocianato de benzoílo (22,4 g, 137 mmol), 3-(benciloxi)piridin-2-amina (25 g, 125 mmol), y THF (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó con hexanos hasta 1 l, y se filtró a continuación proporcionando 1-benzoi-3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiourea (44,4 g, rendimiento del 97,9%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 9,00 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,27 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,22 (s, 2H). CL-EM (de 25 a 95) T_r = 2,64 min., (apci) m/z = 201, 364 (M+H).

Etapa B: Preparación de 1-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiourea: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con 1-benzoi-3-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiourea (44,4 g, 122 mmol), carbonato de potasio (20,3 g, 147 mmol), y EtOH (400 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, luego se enfrió, se vertió en agua (900 ml) y se filtró produciendo 1-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiourea (34,6 g) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 11,01 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,44-7,34 (m, 5H), 7,16 (d, 1H), 7,09 (sa, 1H), 6,91 (dd, 1H), 5,16 (s, 2H). CL-EM (25 a 95) T_r = 2,06 min. (apci) m/z = 260 (M+H).

Etapa C: Preparación de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con 1-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiourea (31,7 g, 122 mmol), trietilamina (29,0 ml, 207 mmol), 1-cloropropan-2-ona (13,6 ml, 171 mmol), y EtOH (400 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, luego se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró produciendo 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (32,7 g, rendimiento del 89,9%) como un sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,08 (d, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). CL-EM (de 25 a 95) T_r = 2,94 min. (apci) m/z = 298 (M+H).

Ejemplo 3

Diclorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-amina

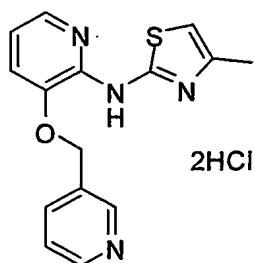


Etapa A: Preparación de 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-(benciloxi)-*N*-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (11,4 g, 38,3 mmol) en HCl 6 M (100 ml), y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 10 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y bicarbonato de sodio saturado, se filtró, se secó a vacío y se trituró con hexanos produciendo 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (6,23 g, rendimiento del 78,5%) como un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ 7,79 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,46 (q, 1H), 2,28 (s, 3H). CL-EM (de 5 a 95) T_r = 2,69 min. (apci) m/z = 208 ($\text{M}+\text{H}$).

Etapa B: Preparación de diclorhidrato de *N*-(4-metiltiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-amina: Se cargó un vial con 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (75 mg, 0,362 mmol), clorhidrato de 2-(bromometil)piridina (75,4 mg, 0,362 mmol), carbonato de potasio (175 mg, 1,27 mmol), y DMF (3 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 80% en hexanos). Se disolvió el residuo en $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1:1, y se añadió HCl 2 M en éter. Entonces se concentró la disolución produciendo diclorhidrato de *N*-(4-metiltiazol-2-il)-3-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-amina (96 mg, rendimiento del 71,4%) como un sólido de color tostado. $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 8,77 (d, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 299 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo 4

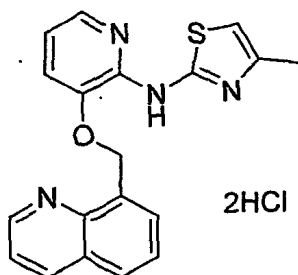
Diclorhidrato de *N*-(4-metiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A; 75 mg, 0,362 mmol), clorhidrato de 3-(bromometil)piridina (75,4 mg, 0,362 mmol) y carbonato de potasio (175 mg, 1,27 mmol) según el ejemplo 3, etapa B, proporcionando diclorhidrato de *N*-(4-metiltiazol-2-il)-3-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-amina (67 mg, rendimiento del 49,9%) como un sólido de color tostado. $^1\text{H-RMN}$ ($d_6\text{-DMSO}$) δ 10,15 (sa, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,24 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 299 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo 5

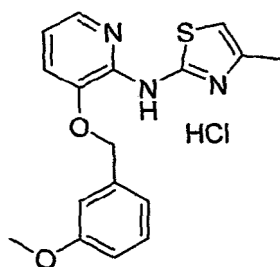
Diclorhidrato de *N*-(4-metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-ilmetoxi)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A; 75 mg, 0,362 mmol), 8-(bromometil)quinolina (80,4 mg, 0,362 mmol) y carbonato de potasio (125 mg, 0,905 mmol) según el ejemplo 3, etapa B, proporcionando diclorhidrato de *N*-(4-metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-ilmetoxi)piridin-2-amina (148 mg, rendimiento del 97,1%) como un sólido de color tostado. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 9,15 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 349 (M+H-2HCl). Análisis calculado para C₁₉H₁₈Cl₂N₄OS·3,0 H₂O: C, 47,95; H, 5,10; N, 11,77; Hallado: C, 47,95; H, 5,17; N, 11,22.

Ejemplo 6

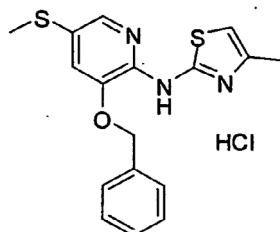
Clorhidrato de 3-(3-metoxiobenciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A) (0,150 g, 0,724 mmol), K₂CO₃ (0,225 g, 1,63 mmol), y 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (0,113 g, 0,724 mmol) según el ejemplo 3, etapa B, proporcionando clorhidrato de 3-(3-metoxiobenciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,110 g, rendimiento del 46,4%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 12,34 (sa, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 328,1 (M+H-HCl). Análisis calculado para C₁₇H₁₈N₃O₂ClS·0,54 DCM: C, 56,29; H, 5,14; N, 11,23; Hallado: C, 56,29; H, 5,23; N, 11,01.

Ejemplo 7

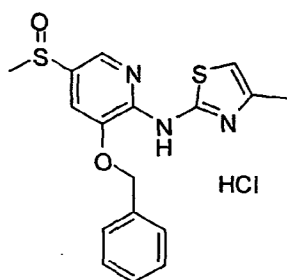
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(metiltio)piridin-2-amina



Se añadió 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 0,250 g, 0,664 mmol) a THF (30 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente MeLi (0,519 ml, 0,831 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió butil-litio (0,332 ml, 0,831 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió 1,2-dimetilsulfano (0,438 g, 4,65 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió cloruro de amonio, y se extrajo la mezcla de reacción con CH₂Cl₂. Se purificó la fase orgánica mediante gel de sílice (EtOAc al 10-20% en hexanos) proporcionando 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(metiltio)piridin-2-amina (0,170 g, rendimiento del 74,5%). Se disolvió una parte de este compuesto en diclorometano, se añadió HCl 2 M en éter, y se concentró la mezcla proporcionando el compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 12,30 (sa, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 344,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 8

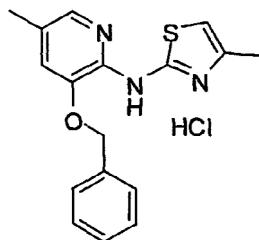
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(metilsulfinil)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se colocó 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(metiltio)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 7; 0,057 g, 0,166 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió MCPBA (0,0398 g, 0,166 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se extinguió con bisulfito de sodio y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio saturado, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante gel de sílice (EtOAc al 40- 80% en hexanos) proporcionando la base libre. Se disolvió la base libre en CH_2Cl_2 , y se añadió HCl 2 M en éter. Se concentró la disolución proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(metilsulfinil)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,037 g, rendimiento del 56,3%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,39 (d, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 360,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 9

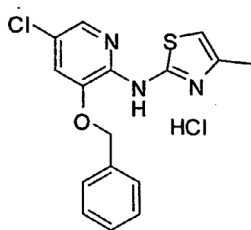
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



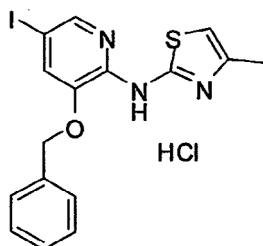
Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 0,350 g, 0,930 mmol), MeLi (0,639 ml, 1,02 mmol), butil-litio (0,409 ml, 1,02 mmol), y yodometano (0,165 g, 1,16 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,037 g, rendimiento del 12,8%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,83 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 312,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 10

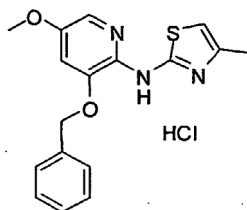
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-cloro-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 0,225 g, 0,598 mmol), MeLi (0,467 ml, 0,747 mmol), butil-litio (0,299 ml, 0,747 mmol) y percloroetano (0,991 g, 4,19 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-cloro-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,060 g, rendimiento del 30,2%). ^1H -RMN (CDCl_3) δ 12,43 (sa, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 332,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 11Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-yodo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

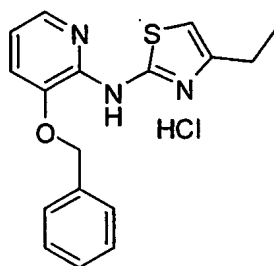
Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1) (0,250 g, 0,664 mmol), MeLi (0,519 ml, 0,831 mmol), butil-litio (0,332 ml, 0,831 mmol) y yoduro de trifluorometilo (burbujeado en exceso) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-yodo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,104 g, rendimiento del 37,0 %). $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 8,14 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 424,0 (M+H).

Ejemplo 12Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-metoxi-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

Etapa A: Preparación de 5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol: Se añadió 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 1,00 g, 2,66 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió hasta -78°C. Se añadió lentamente MeLi (2,07 ml, 3,32 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se añadió butil-litio (1,33 ml, 3,32 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió borato de triisopropilo (0,613 ml, 2,66 mmol), y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se calentó la mezcla de reacción hasta 0°C, y se añadieron metanol (5 ml), NaOH acuoso al 10% (5,1 ml, 12,8 mmol), y H_2O_2 acuoso al 30% (1,27 ml, 13,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora, luego se purificó con gel de sílice (EtOAc al 10-20% en hexanos) proporcionando 5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (0,198 g, rendimiento del 23,8%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 7,59 (m, 3H), 7,40 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 314,1 (M+H).

Etapa B: Preparación de clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-metoxi-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: Se añadieron 5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (0,080 g, 0,255 mmol) y carbonato de potasio (0,0794 g, 0,574 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió yodometano (0,0362 g, 0,255 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua, y se extrajo la mezcla de reacción con éter. Se secó la fase orgánica, se filtró, se concentró y se purificó mediante gel de sílice (EtOAc al 15-20% en hexanos) proporcionando el compuesto del título como la base libre. Se disolvió la base libre en CH_2Cl_2 , y se añadió HCl 2 M en éter, y luego se concentró la mezcla de reacción proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-metoxi-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,016 g, rendimiento del 18,9%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 7,71 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 328,1 (M+H-HCl).

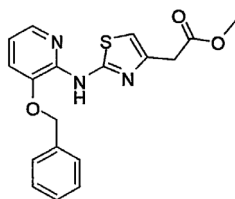
Ejemplo 13Clorhidrato de N-(3-((benciloxi)piridin-2-il)-4-etiltiazol-2-amina



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, etapa C, se hicieron reaccionar 1-(3-(benziloxy)piridin-2-il)tiourea (525 mg, 2,02 mmol), 1-bromobutan-2-ona (428 mg, 2,83 mmol), y trietilamina (0,480 ml, 3,44 mmol) en etanol (20 ml) proporcionando N-(3-(benziloxy)piridin-2-il)-4-etiltiazol-2-amina (609 mg) como un aceite de color amarillo. Se preparó la sal de HCl según el ejemplo 3, etapa C, proporcionando clorhidrato de N-(3-(benziloxy)piridin-2-il)-4-etiltiazol-2-amina (585 mg, 83%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 7,97 (d, 1H), 7,59-7,61 (m, 3H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,67 (q, 2H), 1,23 (t, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 312 (100) ($M+H\text{-HCl}$).

Ejemplo 14

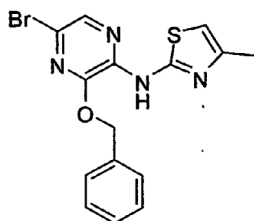
2-(2-(3-(Benziloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de metilo



Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2, etapa C se hicieron reaccionar, 1-(3-(benziloxy)piridin-2-il)tiourea (2,00 g, 7,71 mmol), 4-cloro-3-oxo-butanoato de metilo (1,63 g, 10,8 mmol), y trietilamina (1,83 ml, 13,1 mmol) en metanol (40 ml) proporcionando 2-(2-(3-(benziloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de metilo (910 mg, 33%) como un aceite de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,10 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,30-7,42 (m, 4H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,62 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 356 (100) ($M+H$).

Ejemplo 15

N-(3-(Benziloxy)-5-bromopirazin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



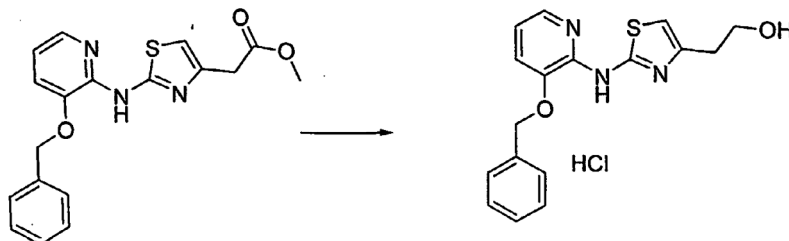
Etapa A: Preparación de 1-benzoil-3-(3-(benziloxy)-5-bromopirazin-2-il)tiourea: Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa B, se hicieron reaccionar isotiocianato de benzoilo (1,47 g, 8,99 mmol) y 3-(benziloxy)-5-bromopirazin-2-amina (2,29 g, 8,18 mmol) en THF (30 ml) proporcionando 1-benzoil-3-(3-(benziloxy)-5-bromopirazin-2-il)tiourea (2,38 g, 66%) como un polvo de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,15 (sa, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,66 (t, 1H), 7,53-7,57 (m, 4H), 7,36-7,44 (m, 3H), 5,55 (s, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 202 (100), 443 (45), 445 (43) ($M+H$).

Etapa B: Preparación de 1-(3-(benziloxy)-5-bromopirazin-2-il)tiourea: Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa C, se hicieron reaccionar 1-benzoil-3-(3-(benziloxy)-5-bromopirazin-2-il)tiourea (2,38 g, 5,37 mmol), y carbonato de potasio (890 mg, 6,44 mmol) en etanol (30 ml) proporcionando 1-(3-(benziloxy)-5-bromopirazin-2-il)tiourea (1,82 g, 53%) como un polvo de color gris claro. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 9,62 (sa, 1H), 9,37 (sa, 1H), 8,73 (sa, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,38-7,45 (m, 3H), 5,43 (s, 2H).

Etapa C: Preparación de N-(3-(benciloxi)-5-bromopirazin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, etapa D, se hicieron reaccionar 1-(3-(benciloxi)-5-bromopirazin-2-il)tiourea (952 mg, 2,81 mmol), 1-cloropropan-2-ona (364 mg, 3,93 mmol) y trietilamina (0,655 ml, 4,77 mmol) en etanol (10 ml) proporcionando N-(3-(benciloxi)-5-bromopirazin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (325 mg, 31%) como un polvo de color tostado claro. $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 8,01 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,35-7,43 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 377 (100), 379 (97) (M+H).

Ejemplo 16

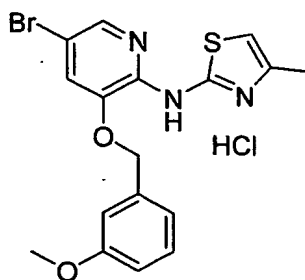
Clorhidrato de 2-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etanol



Se añadió 2-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de metilo (preparado según el ejemplo 14; 200 mg, 0,563 mmol) en una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio (5,63 ml, 5,63 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 40 minutos, luego se extinguió lentamente con un exceso de sulfato de sodio decahidratado mediante adición en porciones y se agitó durante 1 hora. Se filtró la mezcla de reacción, y se lavaron los sólidos con THF. Se concentraron los filtrados combinados, y se purificó el residuo mediante MPLC, eluyendo con acetato de etilo produciendo la base libre como un sólido de color blanco. Se disolvió la base libre en THF (3 ml) y se añadió HCl 1 M en éter (3 ml). Se diluyó la mezcla con éter (5 ml) y se trituró durante 20 minutos, se filtró a continuación produciendo clorhidrato de 2-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etanol (91 mg, 44%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 7,97 (d, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,70 (t, 2H), 2,81 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 328 (100) (M+H).

Ejemplo 17

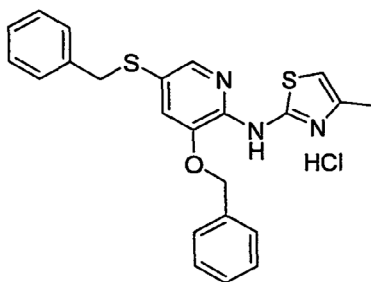
Clorhidrato de 3-(3-(metoxi)benzilo)-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 5-bromo-2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A; 0,100 g, 0,349 mmol), K_2CO_3 (0,109 g, 0,786 mmol), y 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (0,070 g, 0,349 mmol) según el ejemplo 3, etapa B, proporcionando clorhidrato de 3-(3-(metoxi)benzilo)-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,010 g, rendimiento del 7,04%). $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 7,98 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 406,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 18

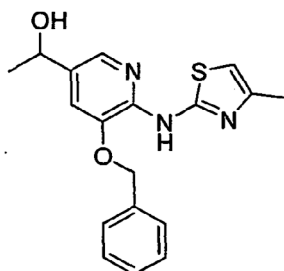
Clorhidrato de 3-((benciloxi)-5-(benciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 0,350 g, 0,930 mmol), MeLi (0,727 ml, 1,16 mmol), butil-litio (0,465 ml, 1,16 mmol), y 1,2-dibencildisulfano (0,229 g, 0,930 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando 3-(benciloxi)-5-(benciltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,108 g, rendimiento del 27,7%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 7,80 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,23 (m, 5H), 6,77 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 420,1$ (M+H-HCl).

Ejemplo 19

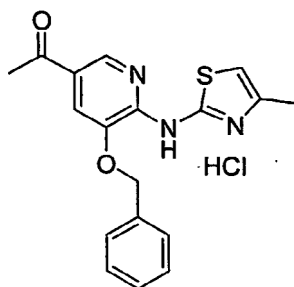
1-5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)etanol



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1) (0,350 g, 0,930 mmol), MeLi (0,727 ml, 1,16 mmol), butil-litio (0,465 ml, 1,16 mmol) y acetaldehído (0,0410 g, 0,930 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando 1-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)etanol (0,187 g, 58,8%). Espectro de masas (apci) $m/z = 342,1$ (M+H).

Ejemplo 20

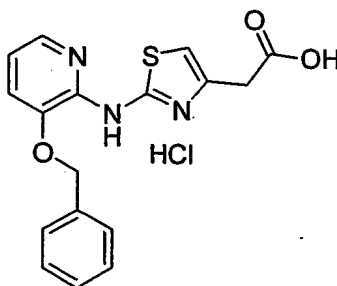
Clorhidrato de 1-(5-(benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)etanona



Se colocó 1-(5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)etanol (preparado según el ejemplo 19; 0,128 g, 0,375 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió una disolución de periodinano de Dess-Martin (0,167 g, 0,394 mmol) en diclorometano (7 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadieron NaOH 1 M y éter, y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 M y agua, luego se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante gel de sílice proporcionando la base libre, que se disolvió en diclorometano. Se añadió HCl 2 M y se concentró la disolución produciendo clorhidrato de 1-(5-(benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)etanona (0,068 g, rendimiento del 48,3%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,62 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 340,1$ (M+H-HCl).

Ejemplo 21

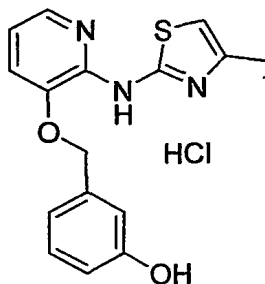
Clorhidrato del ácido 2-(2-(3-(benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acético



Se disolvió 2-(2-(3-(benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de metilo (preparado según el ejemplo 14; 0,500 g, 1,41 mmol) en MeOH (40 ml) y NaOH 1 M (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente. Se añadió HCl 1 N al residuo para ajustar hasta aproximadamente pH 2. Se extrajo la disolución con MeOH al 10% en diclorometano proporcionando clorhidrato del ácido 2-(2-(3-(benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acético (0,319 g, rendimiento del 66,4%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,92 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,68 (s, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 342,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 22

Clorhidrato de 3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenol

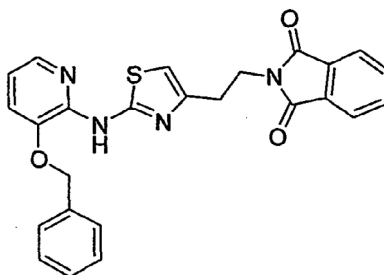


Etapas A: Preparación de 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina: Siguiendo el procedimiento según el ejemplo 3, las etapas B y C, se combinaron 5,2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A; 5,0 g, 24 mmol), (3-(bromometil)fenoxi)(terc-butil)dimetilsilano (7,3 g, 24 mmol) [J. Med. Chem. (1992), 35, 3498] y carbonato de potasio (8,3 g, 60 mmol) proporcionando 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (5,4 g, rendimiento del 48%) como un aceite incoloro y transparente. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,61 (sa, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,20 (s, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 428,2 (M+H).

Etapas B: Preparación de clorhidrato de 3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenol: Se cargó un matraz de fondo redondo de 125 ml con 3-(3-(terc-butildimetilsililoxi)benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (5,4 g, 13 mmol) y THF (50 ml). Se añadió TBAF (1M en THF, 15 ml, 15 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la reacción en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc del 30 al 80% en hexanos) proporcionando clorhidrato de 3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenol (3,5 g, 79%) tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 9,83 (sa, 1H), 9,50 (sa, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 314,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 23

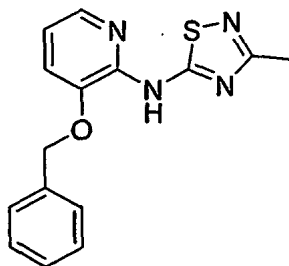
2-(2-(2-(3-(benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona



Se calentó una mezcla de 1-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiourea (preparada según el ejemplo 2, etapas A y B) (8,00 g, 30,8 mmol), 2-(4-bromo-3-oxobutil)isoindolin-1,3-diona (12,8 g, 43,2 mmol; preparado según J. Med. Chem. (1992) 35, 3239-3246), trietilamina (7,31 ml, 52,4 mmol) y etanol (200 ml) a reflujo durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua (200 ml), se filtró, se lavó varias veces con agua y hexanos y se secó. Se recristalizó el producto sólido en hexanos:cloruro de metileno (1:1, 250 ml) produciendo 2-(2-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona (13,8 g, rendimiento del 98,0%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 9,93 (sa, 1H), 7,80-7,87 (m, 6H), 7,57 (d, 2H), 7,35-7,43 (m, 4H), 6,89 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,88 (t, 2H), 2,91 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 457 (M+H).

Ejemplo 24

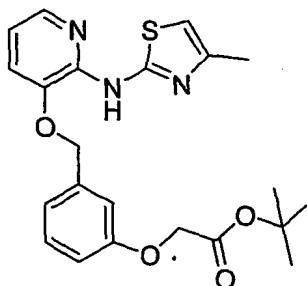
3-((Benciloxi))-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-2-cloropiridina (0,8393 g, 3,821 mmol), 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-amina (8,684 ml, 3,474 mmol), fosfato de potasio (0,8110 g, 3,821 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,07952 g, 0,08684 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,05527 g, 0,09552 mmol) en tolueno (8 ml) y agua (3 ml) según el ejemplo 17, etapa B, produciendo 3-((benciloxi))-N-(3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piridin-2-amina (0,932 g, 88, rendimiento del 13%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,9 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,17, 5,07 Hz, 1H), 7,37 (m, 5H), 7,15 (dd, J = 1,17, 7,80 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 5,07, 7,80 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,47 (s, 3H). Espectro de masas (esi) m/z = 299 (100) (M+H).

Ejemplo 25

2-(3-((2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetato de terc-butilo

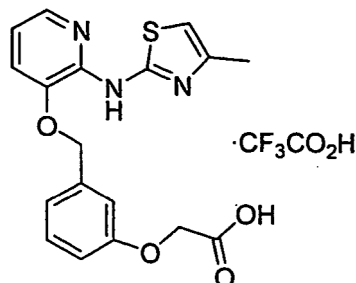


Se añadieron 3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenol (preparado según el ejemplo 22; 900 mg, 2,87 mmol), carbonato de potasio (992 mg, 7,18 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (0,424 ml, 2,87 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml y se disuelve en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas, luego se añadió agua (90 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtraron los sólidos resultantes y se purificaron sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20% en hexanos) produciendo 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetato de terc-butilo (680 mg, rendimiento del 55,4%) como una espuma de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,60 (sa, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H),

6,95 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,39 (q, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,48 (s, 9H). Espectro de masas (apci) m/z = 372 (100), 428 (20).

Ejemplo 26

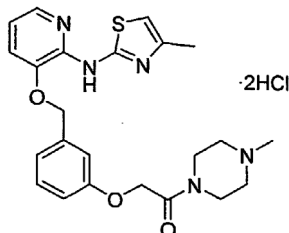
Trifluoroacetato del ácido 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acético



- Se combinaron 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetato de terc-butilo (680 mg, 1,59 mmol) y CH₂Cl₂ (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se trituro el sólido resultante con metanol al 40% en CH₂Cl₂ proporcionando sal de trifluoroacetato del ácido 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acético (621 mg, rendimiento del 80,4%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 7,92 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,72 (q, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,29 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 372 (M+H-TFA).

Ejemplo 27

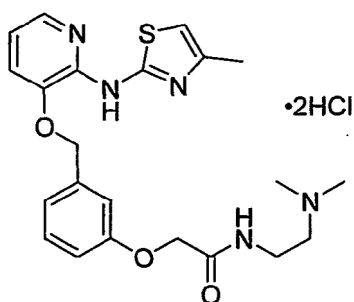
Diclorhidrato de 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)etanona



- Se cargó un vial de 1 dracma con trifluoroacetato del ácido 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acético (preparado según el ejemplo 26; 70 mg, 0,14 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) y THF (2 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió cloroformiato de etilo (0,035 ml, 0,36 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos. Se añadió N-metilpiperazina (0,080 ml, 0,72 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (metanol al 10% en EtOAc con respecto a metanol al 10% en EtOAc con amoníaco) produciendo diclorhidrato de 1-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)etanona (51,3 mg, rendimiento del 64,2%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 11,64 (sa, 2H), 8,00 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 6,91 (m, 2H), 5,33 (s, 2H), 4,97 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 454,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 28

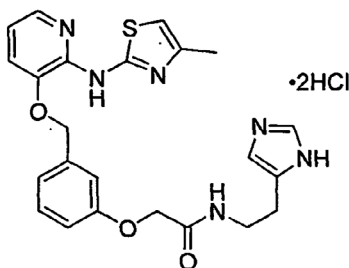
Diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetamida



Se hicieron reaccionar trifluoroacetato del ácido 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acético (preparado según el ejemplo 26; 70 mg, 0,14 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) cloroformiato de etilo (0,035 ml, 0,36 mmol) y N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina (0,079 ml, 0,72 mmol) según el procedimiento del ejemplo 30 proporcionando diclorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetamida (43,8 mg, rendimiento del 56,1%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 11,54 (sa, 1H), 10,76 (sa, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,97 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,53 (q, 2H), 3,19 (q, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,35 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 442,1 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo 29

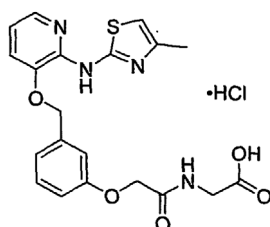
Diclorhidrato de N-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetamida



Se hicieron reaccionar trifluoroacetato del ácido 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acético (preparado según el ejemplo 27; 70 mg, 0,14 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol) cloroformiato de etilo (0,035 ml, 0,36 mmol) y 2-(1H-imidazol-5-il)etanamina (80 mg, 0,72 mmol) según el procedimiento del ejemplo 29 proporcionando diclorhidrato de N-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetamida (32,7 mg, rendimiento del 40,0%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 9,02 (d, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,88 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,45 (q, 2H), 2,86 (t, 2H), 2,35 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 465,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo 30

Clorhidrato del ácido 2-(2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetamido)acético

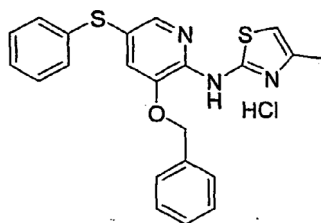


Se hicieron reaccionar trifluoroacetato de ácido 2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acético (preparado según el ejemplo 26; 70 mg, 0,14 mmol), trietilamina (0,10 ml, 0,72 mmol), cloroformiato de etilo (0,035 ml, 0,36 mmol) y clorhidrato de 2-aminoacetato terc-butilo (120 mg, 0,72 mmol) según el procedimiento del ejemplo 30 proporcionando clorhidrato de ácido 2-(2-(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenoxi)acetamido)acético (43,1 mg, rendimiento del 61,1%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 10,75 (sa, 1H), 8,54 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 1H),

7,22 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,90 (d, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 443,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 31

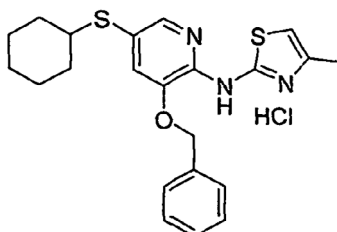
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(feniltio)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 0,350 g, 0,930 mmol), MeLi (0,727 ml, 1,16 mmol), butil-litio (0,465 ml 1,16 mmol) y 1,2-difenildisulfano (0,203 g, 0,930 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(feniltio)piridin-2-amina (0,182 g, rendimiento del 48,2%) tras la purificación de fase inversa. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 8,00 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,35 (m, 5H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 406,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 32

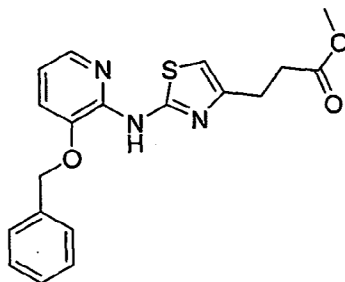
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(ciclohexiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1) (0,350 g, 0,930 mmol), MeLi (0,727 ml, 1,16 mmol), butil-litio (0,465 ml 1,16 mmol) y 1,2-diciclohexildisulfano (0,214 g, 0,930 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(ciclohexiltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,028 g, rendimiento del 7,31%) tras la purificación de fase inversa. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 7,91 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,29 (d, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,20 (m, 5H). Espectro de masas (apci) m/z = 412,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 33

3-(2-(3-(Benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo

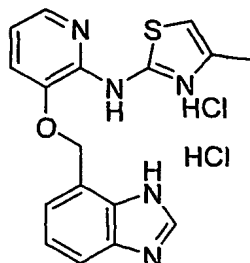


Se calentaron a reflujo 1-(3-((benciloxi))piridin-2-il)tiourea (3,30 g, 12,7 mmol), 5-bromo-4-oxopentanoato de metilo (3,19 g, 15,3 mmol) (preparado según Synthetic Communications (1994) 2557-2562) y trietilamina (3,10 ml, 22,3 mmol) en metanol (100 ml) durante 3 horas según el procedimiento del ejemplo 2, etapa C, proporcionando 3-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (3,82 g, rendimiento del 81,3%) como un polvo de color

amarillo claro: $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 9,93 (sa, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,34-7,42 (m, 4H), 6,89 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,69 (t, 2H). Espectro de masas (esi) m/z = 370 (100).

Ejemplo 34

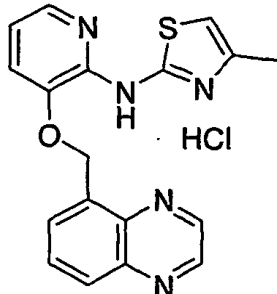
Diclorhidrato de 3-((3H-benzo[d]imidazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



- 10 Se hicieron reaccionar 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A; 70 mg, 0,338 mmol), carbonato de potasio (117 mg, 0,844 mmol) y 4-(bromometil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 0,338 mmol) [Moon, M., J. Med. Chem. (1992), 35(6), 1076] según el procedimiento del ejemplo 3, etapas B y C, proporcionando diclorhidrato de 3-((3H-benzo[d]imidazol-4-il)metoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (19,6 mg, rendimiento del 14,1%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 9,72 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 338,1 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo 35

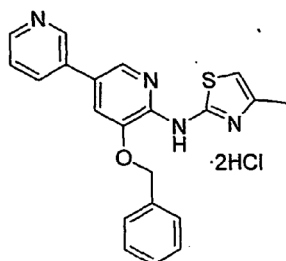
- 20 Clorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(quinoxalin-5-ilmetoxi)piridin-2-amina



- 25 Se hicieron reaccionar 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A; 70 mg, 0,338 mmol), carbonato de potasio (117 mg, 0,844 mmol) y 5-(bromometil)quinoxalina (75,3 mg, 0,338 mmol) [Hardie, M. J., Org. Biomol. Chem. (2004), 2(20), 2958] según el ejemplo 3, etapas B y C, proporcionando clorhidrato de N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(quinoxalin-5-ilmetoxi)piridin-2-amina (41,1 mg, rendimiento del 31,5%) como un sólido de color amarillo tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6DMSO) δ 9,12 (d, 1H), 9,07 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 350,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 36

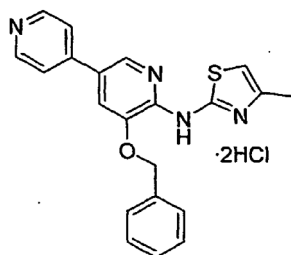
Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina



Se combinaron 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 0,125 g, 0,332 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (0,0490 g, 0,399 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,00700 g, 0,00997 mmol) y carbonato de sodio (0,106 g, 0,997 mmol) en DME (10 ml) y agua (5 ml) y se calentaron durante la noche a 80°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre diclorometano y agua. Se separaron las fases, y se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice produciendo el compuesto del título como la base libre. Se disolvió la base libre en diclorometano y se añadió HCl 2 M en éter. Se concentró la mezcla produciendo diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina (0,109 g, rendimiento del 87,6%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,27 (m, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 375,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 37

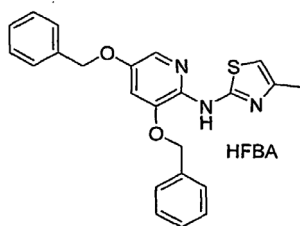
Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina



Se combinaron 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 0,125 g, 0,332 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0,0490 g, 0,399 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,00700 g, 0,00997 mmol) y carbonato de sodio (0,106 g, 0,997 mmol) en DME (10 ml) y agua (5 ml) y se calentaron durante la noche a 80°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre diclorometano y agua. Se separaron las fases, y se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice proporcionando el compuesto del título como la base libre. Se disolvió la base libre en diclorometano, y se añadió HCl 2 M en éter. Se concentró la mezcla proporcionando diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina (0,109 g, rendimiento del 87,6%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,89 (d, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,04 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 375,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 38

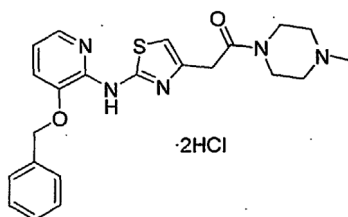
Clorhidrato de 3,5-bis(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se colocaron 5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 12, etapa A; 0,073 g, 0,233 mmol) y carbonato de potasio (0,0724 g, 0,524 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió 1-(bromometil)benceno (0,0398 g, 0,233 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con éter. Se separó la fase orgánica, se secó, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 15-20% en hexanos) proporcionando 30 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía de fase inversa proporcionando sal de HFBA 3,5-bis(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,01 g, rendimiento del 10,6%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,69 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (m, 9H), 7,30 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 2,25 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 404,1 (M+H-HFBA).

Ejemplo 39

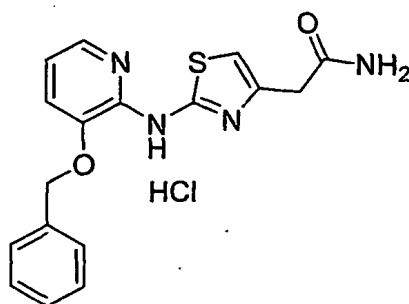
Diclorhidrato de 2-(2-(3-((benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona



Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con ácido 2-(2-(3-(benziloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acético (preparado según el ejemplo 24; 0,050 g, 0,1465 mmol) y THF (30 ml) y se enfrió hasta -5°C. Se añadieron trietilamina (0,03112 g, 0,3076 mmol) y carbonoclorhidato de etilo (0,07002 ml, 0,7323 mmol) de manera sucesiva, y se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 30 minutos. Se añadió 1-metilpiperazina (0,07335 g, 0,7323 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró, y en primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice y luego mediante cromatografía de fase inversa proporcionando el compuesto del título como la base libre. Se disolvió la base libre en diclorometano, y se añadió HCl 2 M en éter. Se concentró la mezcla proporcionando diclorhidrato de 2-(2-(3-(benziloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (0,024 g, rendimiento del 33,01%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,35 (sa, 1H), 10,11 (sa, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,45 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,41 (m, 3H), 2,98 (m, 3H), 2,78 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 424,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 40

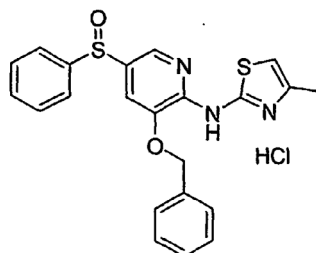
Clorhidrato de 2-(2-(3-((benziloxy))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetamida



Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con ácido 2-(2-(3-(benziloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acético (preparado según el ejemplo 24; 0,050 g, 0,1465 mmol) y THF (30 ml) y se enfrió hasta -5°C. Se añadieron de manera sucesiva trietilamina (0,03112 g, 0,3076 mmol) y carbonoclorhidato de etilo (0,07002 ml, 0,7323 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 30 minutos. Se añadió NH₃ 7 M en metanol (2,186 ml, 15,31 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se separó la fase orgánica, se secó y se concentró, y en primer lugar se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice y luego mediante cromatografía de fase inversa proporcionando el compuesto del título como la base libre. Se disolvió la base libre en diclorometano, y luego se añadió HCl 2 M en éter. Se concentró la mezcla proporcionando clorhidrato de 2-(2-(3-(benziloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona (0,024 g, rendimiento del 33,01%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,04 (sa, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,59 (m, 4H), 7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,17 (sa, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,57 (s, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 341,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 41

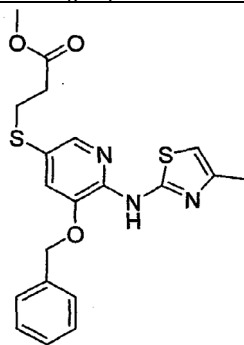
Clorhidrato de 3-((benziloxy))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(fenilsulfinil)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(feniltio)piridin-2-amina (0,049 g, 0,121 mmol) (preparado según el ejemplo 7; 0,049 g, 0,121 mmol) y MCPBA (0,0398 g, 0,166 mmol) según el ejemplo 8 proporcionando clorhidrato de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(fenilsulfinil)piridin-2-amina (0,028 g, rendimiento del 50,6%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,25 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (m, 5H), 7,34 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 422,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 42

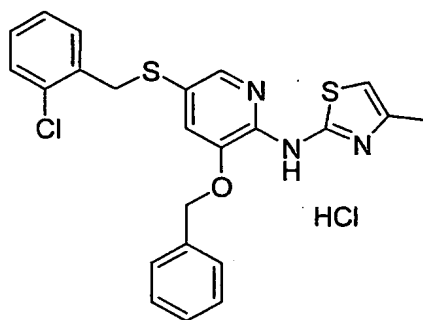
3-(5-(Benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado con nitrógeno con 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 1,50 g, 3,99 mmol), Pd₂dba₃ (0,091 g, 0,099 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,115 g, 0,199 mmol), y dioxano (20 ml). Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,4 ml, 8,0 mmol) y 3-mercaptopropanoato de metilo (0,49 ml, 4,4 mmol) y se sumergió el matraz en un baño de aceite de 100°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo del 20 al 30%/hexanos) produciendo 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (1,30 g, rendimiento del 78,5%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,57 (sa, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,22 (d, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,32 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 325,0 (100) 416,0 (50).

Ejemplo 43

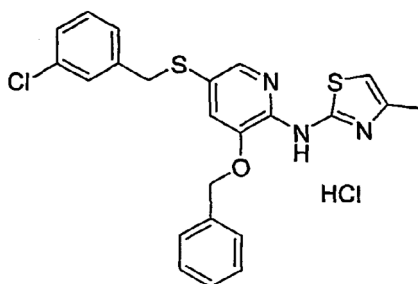
Clorhidrato de 5-(2-clorobenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se cargó un vial de 1 dracma con 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol). Se añadieron THF (1 ml) y KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió 1-(bromometil)-2-clorobenceno (0,024 ml, 0,19 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se separaron las fases y se lavaron las fases acuosas con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificaron sobre gel de sílice produciendo clorhidrato de 5-(2-clorobenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (48,2 mg, rendimiento del 58,3%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ 7,80 (d, 1H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,27 (td, 1H), 7,18 (td, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,81 (q, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,30 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 238,0 (100), 454,0 (90), 362,9 (80).

Ejemplo 44

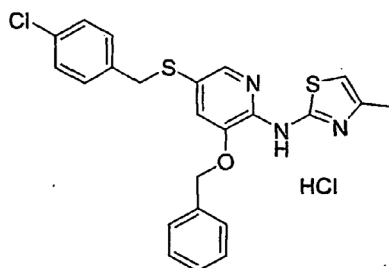
Clorhidrato de 5-(3-clorobenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y 1-(bromometil)-3-clorobenceno (0,022 ml, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 proporcionando clorhidrato de 5-(3-clorobenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (64,2 mg, rendimiento del 77,70%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,85 (sa, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60-7,53 (m, 3H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,29 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 238,0 (100), 454,0 (95), 362,9 (80).

Ejemplo 45

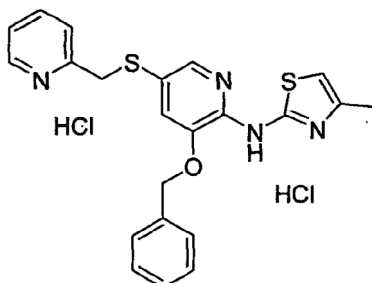
Clorhidrato de 5-(4-clorobenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



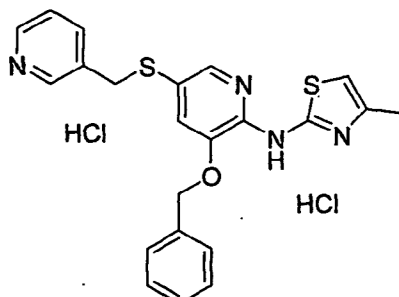
Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y 1-cloro-4-(clorometil)benceno (27 mg, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 produciendo clorhidrato de 5-(4-clorobenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (57,2 mg, rendimiento del 69,2%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,85 (sa, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 2,29 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 238,0 (100), 454,0 (75), 362,9 (60).

Ejemplo 46

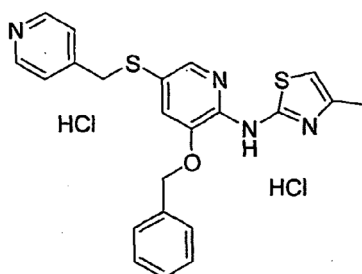
Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-amina



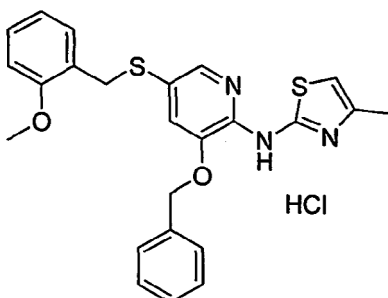
Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (42,6 mg, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 proporcionando diclorhidrato de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-amina (51,6 mg, rendimiento del 62,1%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,80 (sa, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,60-7,53 (m, 4H), 7,49-7,34 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,28 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 330,0 (100), 421,0 (95), 238,0 (50).

Ejemplo 47Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)piridin-2-amina

Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y clorhidrato de 3-(clorometil)piridina (27,6 mg, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 produciendo diclorhidrato de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-3-ilmetiltio)piridin-2-amina (44,2 mg, rendimiento del 53,2%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 8,68 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,11 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 2,28 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 238,0 (100), 330,0 (70), 421,0 (60).

Ejemplo 48Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-4-ilmetiltio)piridin-2-amina

Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y clorhidrato de 4-(clorometil)piridina (27,6 mg, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 proporcionando diclorhidrato de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-4-ilmetiltio)piridin-2-amina (47,9 mg, rendimiento del 57,6%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 8,72 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,58 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 2,27 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 421,0 (100), 330,0 (45), 238,0 (40).

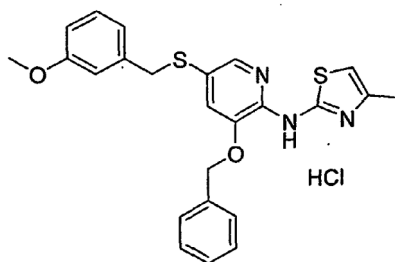
Ejemplo 49Clorhidrato de 5-(2-metoxibenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y 1-(clorometil)-2-metoxibenceno (0,023 ml, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 produciendo clorhidrato de 5-(2-metoxibenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-

metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (63,3 mg, rendimiento del 77,3%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 7,79 (d, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,23 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,29 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 450,0 (100), 359,0 (45), 238,0 (40).

Ejemplo 50

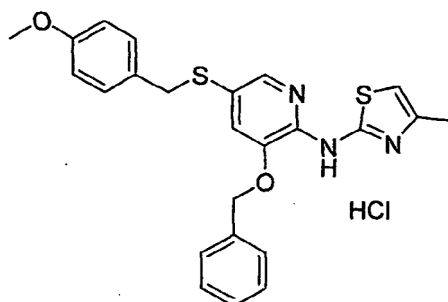
Clorhidrato de 5-(3-metoxibenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y 1-(clorometil)-3-metoxibenceno (0,024 ml, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 proporcionando clorhidrato de 5-(3-metoxibenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (61,7 mg, rendimiento del 75,4%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 7,84 (d, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,17 (t, 3H), 6,80 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,30 (s, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 450,0 (100), 359,0 (80), 238,0 (75).

Ejemplo 51

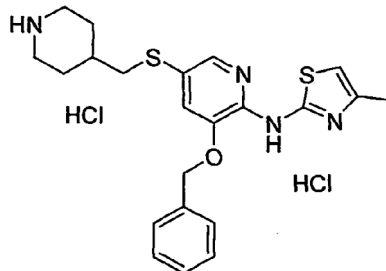
Clorhidrato de 5-(4-metoxibenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,023 ml, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 proporcionando clorhidrato de 5-(4-metoxibenciltio)-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (64,1 mg, rendimiento del 78,3%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 7,82 (d, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,13 (m, 2H), 6,82 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,30 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 450,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 52

Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-amina

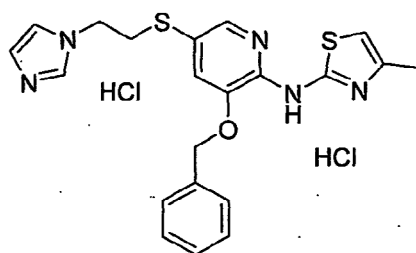


Se hicieron reaccionar 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y 4-(bromometil)peridin-1-carboxilato de terc-butilo

(46,9 mg, 0,17 mmol) según el procedimiento del ejemplo 43 produciendo diclorhidrato de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-amina (54,4 mg, rendimiento del 64,6%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 9,20 (sa, 1H), 9,00 (sa, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,45-7,30 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,75-3,45 (m, 3H), 3,20 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,42 (m, 2H); Espectro de masas (apci) m/z = 427,1 ($M+H-2\text{HCl}$).

Ejemplo 53

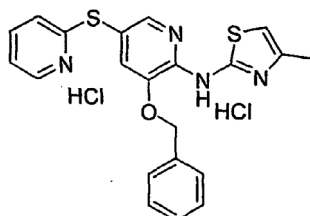
Diclorhidrato de 5-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)tió-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



3-(5-(Benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (preparado según el ejemplo 42; 70 mg, 0,17 mmol), KOtBu (0,59 ml, 0,59 mmol) y clorhidrato de 1-(2-cloroetil)-1H-imidazol (28,1 mg, 0,17 mmol) se hicieron reaccionar según el procedimiento del ejemplo 43 proporcionando diclorhidrato de 5-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)tió-3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (28,1 mg, rendimiento del 33,6%) como un sólido de color tostado tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 9,16 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,64-7,59 (m, 3H), 7,45-7,33 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 2,29 (d, 3H); Espectro de masas (apci) m/z = 424,0 (100) 328,0 (75) 238,0 (35).

Ejemplo 54

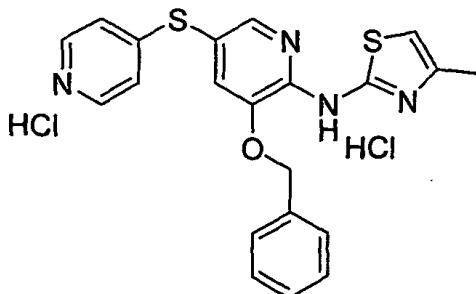
Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1) (0,125 g, 0,332 mmol), MeLi (0,260 ml, 0,415 mmol), butil-litio (0,166 ml, 0,415 mmol) y 1,2-di(piridin-2-il)disulfano (0,0732 g, 0,332 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando diclorhidrato de (benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-2-iltio)piridin-2-amina (0,058 g, rendimiento del 36,4%). $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,39 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci). m/z = 407,0 ($M+H-2\text{HCl}$).

Ejemplo 55

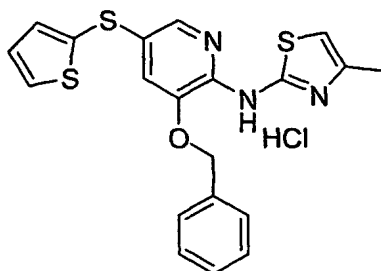
Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1) (0,125 g, 0,332 mmol), MeLi (0,260 ml, 0,415 mmol), butil-litio (0,166 ml, 0,415 mmol) y 1,2-di(piridin-4-il)disulfano (0,0732 g, 0,332 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando diclorhidrato de (benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-4-iltio)piridin-2-amina (0,057 g, rendimiento del 35,8%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,53 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,39 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 407,0 ($\text{M}+\text{H}-2\text{HCl}$).

Ejemplo 56

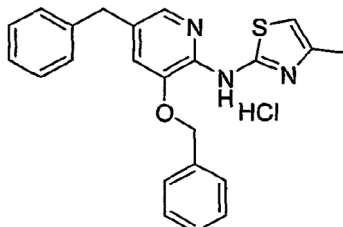
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(tiofen-2-iltio)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1) (0,125 g, 0,332 mmol), MeLi (0,260 ml, 0,415 mmol), butil-litio (0,166 ml, 0,415 mmol) y 2-(2-(tiofen-2-il)disulfanil)tiofeno (0,0765 g, 0,332 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(tiofen-2-iltio)piridin-2-amina (0,063 g, rendimiento del 42,3%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,86 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,36 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 412,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 57

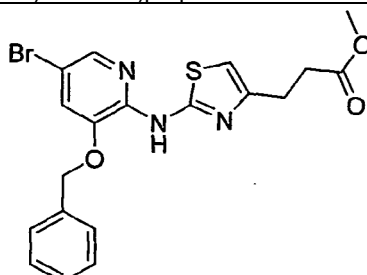
Clorhidrato de 5-bencil-3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se colocaron 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1) (0,125 g, 0,332 mmol), 9-bencil-9-bora-biciclo[3.3.1]nonano (1,99 ml, 0,997 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ diclorometano (0,0273 g, 0,0332 mmol) en DMF (6 ml) y agua (0,6 ml) y se calentaron hasta 60°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre agua y DCM. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante gel de sílice proporcionando la base libre del compuesto del título (92%). Se purificó la base libre mediante cromatografía de fase inversa. Se disolvió la base libre purificada en DCM y se añadió HCl 2 M. Se concentró la mezcla proporcionando 5-bencil-3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,038 g, rendimiento del 29,5%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,38 (m, 3H), 7,27 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 388,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 58

3-(2-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo

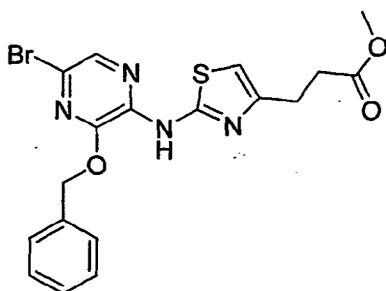


Se calentaron a reflujo 1-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)tiourea (2,00 g, 5,91 mmol), 5-bromo-4-oxopentanoato de metilo (1,48 g, 7,10 mmol) (preparado según Synthetic Communications (1994) 2557-2562), y trietilamina (1,44 ml,

10,3 mmol) en metanol (50 ml) durante 3 horas según el procedimiento del ejemplo 2, etapa C, proporcionando 3-(2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo como un polvo de color amarillo claro. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 10,26 (sa, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,35-7,63 (m, 6H), 6,66 (sa, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,69 (t, 2H). Espectro de masas (esi) m/z = 448 (96), 450 (100).

Ejemplo 59

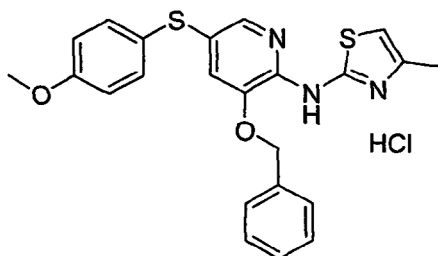
3-(2-(3-(Benciloxi)-5-bromopirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo



Se calentaron a reflujo 1-(3-((benciloxi))-5-bromopirazin-2-il)tiourea (2,00 g, 5,91 mmol), 5-bromo-4-oxopentanoato de metilo (1,48 g, 7,10 mmol) (preparado según Synthetic Communications (1994) 2557-2562), y trietilamina (1,44 ml, 10,3 mmol) en metanol (50 ml) durante 3 horas según el procedimiento del ejemplo 2, etapa C, proporcionando 3-(2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (1,51 g, 57%) como un polvo de color blanco: ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 11,16 (sa, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,36-7,44 (m, 3H), 6,71 (sa, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,69 (t, 2H). Espectro de masas (esi) m/z = 449 (96), 451 (100).

Ejemplo 60

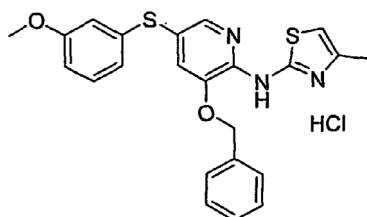
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(4-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,125 g, 0,332 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0192 g, 0,0332 mmol), Pd_2dba_3 (0,0152 g, 0,0166 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,116 ml, 0,664 mmol), 4-metoxibencenotiol (0,0466 g, 0,332 mmol) según el ejemplo 42 proporcionando clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(4-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,028 g, rendimiento del 19,4%) tras la formación de sal. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 7,83 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,35 (m, 5H), 6,94 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 436,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 61

Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

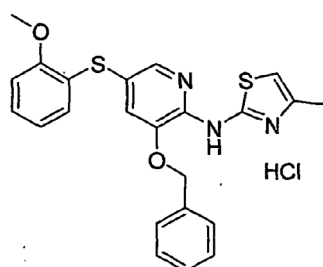


Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,125 g, 0,332 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0192 g, 0,0332 mmol), Pd_2dba_3 (0,0152 g, 0,0166 mmol), N-etil-N-

isopropilpropan-2-amina (0,116 ml, 0,664 mmol), 3-metoxibencenotiol (0,0466 g, 0,332 mmol) según el ejemplo 42 proporcionando clorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(3-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,035 g, rendimiento del 24,2%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,00 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,22 (t, 1H), 6,81 (dd, 1H), 6,75 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 436,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 62

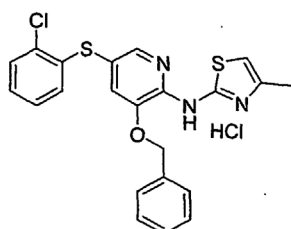
Clorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(2-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,125 g, 0,332 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0192 g, 0,0332 mmol), Pd₂dba₃ (0,0152 g, 0,0166 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,116 ml, 0,664 mmol), 2-metoxibencenotiol (0,0466 g, 0,332 mmol) según el ejemplo 42 proporcionando clorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(2-metoxifeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,103 g, rendimiento del 65,7%) tras la formación de sal. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,93 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,25 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,79 (dd, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 436,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 63

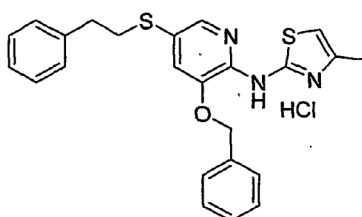
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,125 g, 0,332 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0192 g, 0,0332 mmol), Pd₂dba₃ (0,0152 g, 0,0166 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,116 ml, 0,664 mmol), 2-clorobencenotiol (0,048 g, 0,3322 mmol) según el ejemplo 42 proporcionando clorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(2-clorofeniltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,025 g, rendimiento del 17,10%) tras la formación de sal. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,04 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,20 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 440,0 (M+H-HCl).

Ejemplo 64

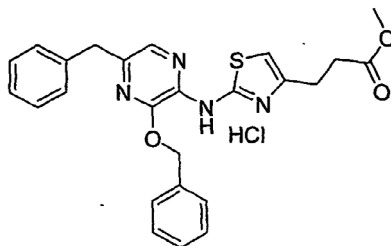
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(-fenetiltio)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,125 g, 0,332 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0192 g, 0,0332 mmol), Pd₂dba₃ (0,0152 g, 0,0166 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,116 ml, 0,664 mmol), 2-feniletanotiol (0,0459 g, 0,332 mmol) según el ejemplo 42 proporcionando clorhidrato de 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,106 g, rendimiento del 73,6%) tras la formación de sal. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,93 (d, 1H), 7,57 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,18 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 434,1.0 (M+H-HCl).

Ejemplo 65

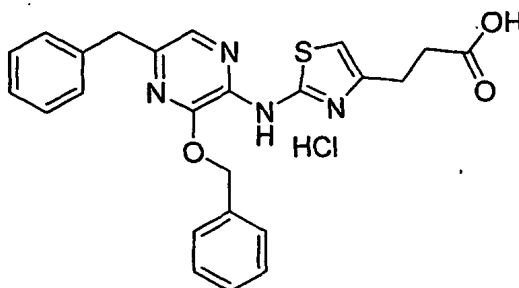
Clorhidrato de 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo



Se colocaron 3-(2-(3-(benciloxi)-5-bromopirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,826 g, 1,84 mmol), 9-bencil-9-bora-biciclo[3.3.1]nonano (11,0 ml, 5,51 mmol), aducto PdCl₂(dppf)diclorometano (0,151 g, 0,184 mmol) en DMF (25 ml), y agua (2,5 ml) y se calentaron hasta 60°C durante 90 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y DCM. Se separaron las fases, se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante gel de sílice proporcionando 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,667 g, rendimiento del 78,8%). Se disolvieron 28 mg de esto en DCM y se añadió HCl 2 M y se concentró proporcionando clorhidrato de 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,027 g, 93%) ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,32 (m, 4H), 7,27 (d, 4H), 7,20 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,86 (m, 2H), 2,68 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 461,1.0 (M+H-HCl).

Ejemplo 66

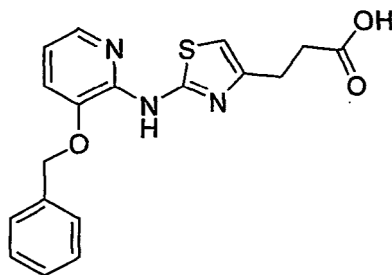
Clorhidrato del ácido 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico



Se disolvió 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,640 g, 1,39 mmol) en MeOH (25 ml) y NaOH 1 M (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se eliminó el metanol. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a ~ 2. Se filtró la disolución y se secó el filtrado proporcionando clorhidrato del ácido 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)pirazin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,508 g, rendimiento del 75,7%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, 4H), 7,21 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,45 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,60 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 447,1.0 (M+H-HCl).

Ejemplo 67

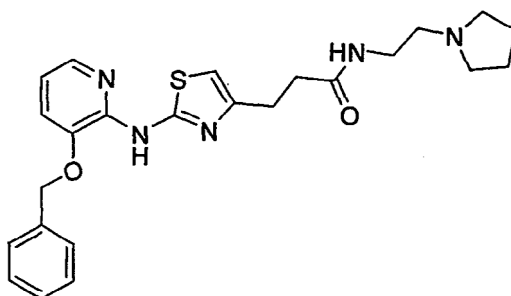
Ácido 3-(2-(3-((benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico



Se disolvió 3-(2-(3-(benzyloxy)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (2,00 g, 5,41 mmol) en THF (5 ml), y se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (469 mg, 11,18 mmol) en agua (1 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se concentró la mezcla a vacío para eliminar gran parte del THF, y se acidificó la fase acuosa resultante hasta pH 3 con HCl acuoso 2 M. Se extrajo la mezcla turbia resultante con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío proporcionando un sólido de color blanco. Se secó adicionalmente el sólido a alto vacío durante la noche proporcionando el compuesto del título como un polvo de color blanquecino (1,79 g, 5,04 mmol, rendimiento del 93%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,60 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 2,82 (t, J= 7,2 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,86 (dd, J = 1,5, 5 Hz, 1H), 9,96 (s a, 1H), 12,14 (s a, 1H); Espectro de masas (apci) m/z = 354,0 (M-H).

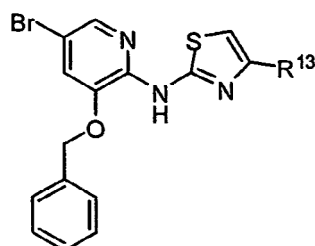
Ejemplo 68

3-(2-(3-((benzyloxy))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)propanamida



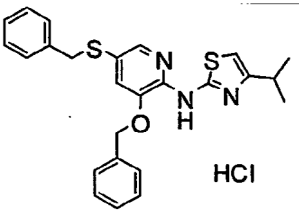
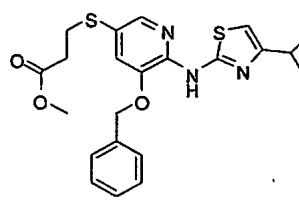
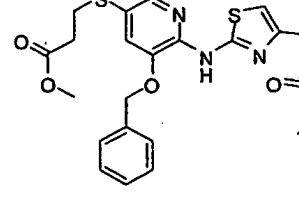
Se colocaron ácido 3-(2-(3-((benzyloxy))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (40 mg, 0,113 mmol), 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,0171 ml, 0,135 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]tiazol-1-ol hidratado (22,4 mg, 0,146 mmol) y 4-metilmorfolina (0,0173 ml, 0,158 mmol) en un vial con tapón de rosca de 8,5 ml. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C en un baño de hielo, y se añadió clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (33,0 mg, 0,172 mmol) como un sólido. Se agitó la mezcla a 0°C y entonces se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a alto vacío para eliminar el DMF, y se repartió el residuo entre diclorometano y NaHCO₃ acuoso saturado diluido con una parte igual de agua. Se lavó la fase orgánica una vez con agua, luego con salmuera, y se secó pasando a través de un tapón de sulfato de sodio anhidro. Se concentró la disolución a vacío y se secó a alto vacío proporcionando el compuesto del título como un aceite incoloro. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 1,76 (s, 4H), 2,56 (m, 4H), 2,59 (dd, J = 5,6, 12,9 Hz, 4H), 3,01-2,94 (m, 4H), 3,37 (dd, J = 11,3, 5,5 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,75 (sa, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 8,2, 5,1 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 1,2, 7,9 Hz, 1H), 7,42 (s a, 4H), 7,94 (dd, J = 1,2, 5 Hz, 1H), 8,59 (sa, 1H); Espectro de masas (apci) m/z = 452,2 (M+H).

También se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento del ejemplo 1, etapa D.

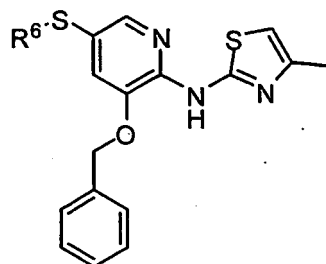


Ej.	R ¹³	Nombre	¹ H-RMN (DMSO-d ₆)
69	Et	N-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-etiltiazol-2-amina	δ 1,20 (t, 3H), 2,60 (q, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,31-7,45 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 10,21 (sa, 1H).
70	<i>i</i> -Bu	N-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-isobultiazol-2-amina	δ 0,88 (d, 6H), 1,99 (m, 1H), 2,43 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 10,18 (sa, 1H).
71	<i>n</i> -Bu	N-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-butiltiazol-2-amina	δ 0,89 (t, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,57 (t, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 10,20 (sa, 1H).
72	<i>i</i> -Pr	N-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-isopropiltiazol-2-amina	δ 1,22 (d, 6H), 2,66 (septeto, 1H), 5,29 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,58-7,62 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 10,17 (sa, 1H).
73	c-hex	N-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-ciclohexiltiazol-2-amina	δ 1,20 (m, 1H), 1,25-1,43 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,74 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 10,13 (sa, 1H).
74	c-Pr	N-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-ciclopropiltiazol-2-amina	δ 0,75-0,85 (m, 4H), 1,94 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,56-7,62 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 10,10 (sa, 1H).

También se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento del ejemplo 42.

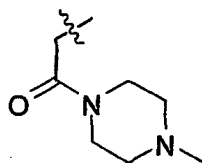
Ej.	Estructura	Nombre	Datos
75		Clorhidrato de N-(3-((benciloxi))-5-((benciltio)piridin-2-il)-4-isopropiltiazol-2-amina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 10,95 (sa, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,59 (t, 3H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,29-7,18 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). Espectro de masas (apci) m/z = 448,1 (M+H-HCl).
76		3-(5-(Benciloxi)-6-(4-isopropiltiazol-2-ilamino)piridin-3iltio)propanoato de metilo	¹ H-RMN(CDCl ₃) δ 8,57 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,21 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,02 (t, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,55 (t, 2H), 1,27 (d, 6H). Espectro de masas (esi) m/z = 444,2 (M+H).
77		3-(2-(3-(Benciloxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropiltio)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo	¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 8,56 (sa, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,22 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,03 (t, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,56 (t, 2H). Espectro de masas (esi) m/z = 488,1 (M+H).

5 También se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento del ejemplo 43.



Ej.		Nombre	Datos
78		Diclorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-(fenil(piperidin-4-il)metiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	¹ H-RMN(DMSO-d ₆) - 10,65 (sa, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,30-7,12 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 503,1 (M+H- 2HCl).
79		Clorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-(1-feniletiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	¹ H-RMN(DMSO-d ₆) - 10,70 (sa, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,30-7,18 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,48 (q, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,50 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 434,0 (M+H-HCl).
80		Clorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-(ciclopentilinetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	¹ H-RMN(DMSO-d ₆) - 10,95 (sa, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,20 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 412,1 (M+H-HCl).
81		Clorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-(tiofen-2-ilmetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	¹ H-RMN(DMSO-d ₆) - 10,70 (sa, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,60-7,54 (m, 3H), 7,45-7,33 (m, 4H), 6,86 (dd, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 426,0 (M+H-HCl).
82		Diclorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-(3-(dimetilamino)propiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) - 10,55 (sa, 1H), 10,24 (sa, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,45-7,32 (m, 3H), 6,72 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,71 (d, 6H), 2,27 (s, 3H), 1,85 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 415,1 (M+H- 2HCl).
83		Diclorhidrato de 2-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)acetamida	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) - 10,70 (sa, 1H), 10,38 (sa, 1H), 8,49 (t, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,45-7,33 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,83 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 484,2 (M+H- 2HCl).

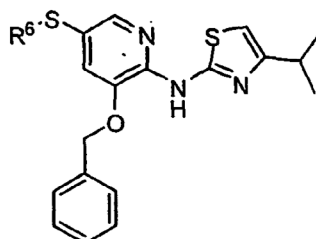
84



Diclorhidrato de 2-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etanona

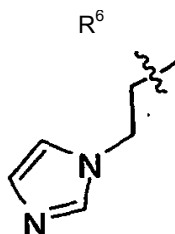
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) - 10,57 (sa, 1H), 10,47 (sa, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,10 (d, 2H), 4,01 (d, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,26 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 470,1 ($M+H-2HCl$).

También se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento del ejemplo 43.



5

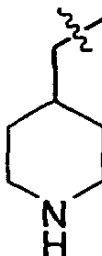
Ex.
85



Nombre
Diclorhidrato de N-(5-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)tiol)-3-(benciloxi)piridin-2-il)-4-isopropiltiazol-2-amina

Datos
 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 10,80 (sa, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,42 (t, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,35 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,96 (m, 1H), 1,25 (d, 6H). Espectro de masas (esi) m/z = 452,2 ($M+H-2HCl$).

86



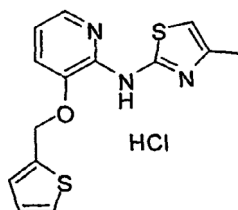
Diclorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)-4-isopropiltiazol-2-amina

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 10,70 (sa, 1H), 8,81 (sa, 1H), 8,55 (sa, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,90 (d, 2H), 2,77 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,24 (d, 6H).

Ejemplo 87

Clorhidrato de 4-metil-N-(3-(tiofen-2-ilmetoxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina

10

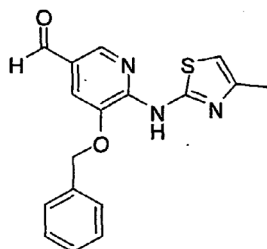


Se hicieron reaccionar 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 3, etapa A; 200 mg, 0,96 mmol), 2-(clorometil)tiofeno (160 mg, 0,96 mmol) y carbonato de potasio (333 mg, 2,4 mmol) según el ejemplo 3, etapa B, proporcionando el compuesto del título (47 mg, rendimiento del 14%) como un sólido de color tostado. $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO) δ 10,90 (sa, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 304 ($M+H-HCl$).

Ejemplo 88

5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído

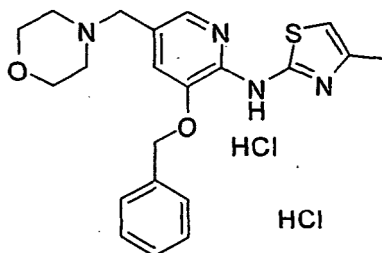
20



Se hicieron reaccionar 3-((benziloxy))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (preparado según el ejemplo 1; 1,0 g, 2,66 mmol), MeLi (1,83 ml, 2,92 mmol), butil-litio (1,17 ml, 2,92 mmol) y N,N-dimetilformamida (0,823 ml, 10,6 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 proporcionando el compuesto del título (650 mg, rendimiento del 75,2%) como un sólido de color amarillo pálido. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,91 (s, 1H), 8,88 (sa, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 6,51 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 2,35 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 326,0 (M+H).

Ejemplo 89

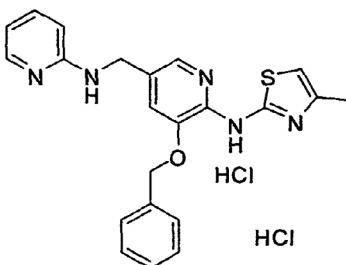
Diclorhidrato de N-(3-(benziloxy)-5-(morfolinometil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se cargó un vial de 20 ml con 5-(benziloxy)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído (100 mg, 0,31 mmol) y THF (3 ml). Se añadió morfolina (0,032 ml, 0,37 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (326 mg, 1,54 mmol) y se agitó la reacción durante 30 minutos. Se vertió la reacción en bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y luego se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (metanol del 0 al 10% en EtOAc que contenía amoníaco) produciendo el compuesto del título (101,7 mg, rendimiento del 70,49%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11,77 (sa, 1H), 11,05 (sa, 1H), 8,08 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,45-7,32 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,32 (d, 2H), 3,87 (m, 4H); 3,20 (d, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 397,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 90

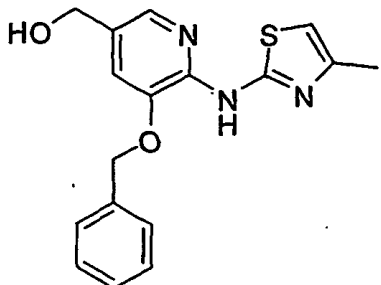
Diclorhidrato de N-(3-(benziloxy)-5-((piridin-2-ilamino)metil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se hicieron reaccionar 5-(benziloxy)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído (preparado según la preparación 88, 70 mg, 0,215 mmol), piridin-2-amina (22,3 mg, 0,237 mmol) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (73,0 mg, 0,344 mmol) durante la noche según el procedimiento del ejemplo 89 proporcionando el compuesto del título (24,2 mg, rendimiento del 23,6%) tras la purificación de fase inversa y formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 11,00 (sa, 1H), 9,34 (sa, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,41-7,30 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,66 (d, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 404,0 (M+H-2HCl).

Ejemplo 91

(5-(benciloxil-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)metanol

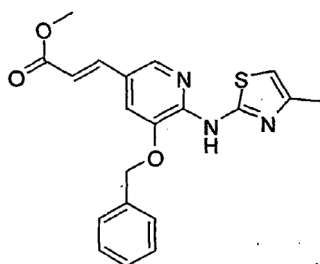


- 5 Se aisló el compuesto del título como un producto secundario de la reacción del ejemplo 90 (20 mg, rendimiento del 28%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,62 (sa, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,20 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (sa, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 328,0 (M+H).

Ejemplo 92

10

3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)acrilato de (E)-metilo

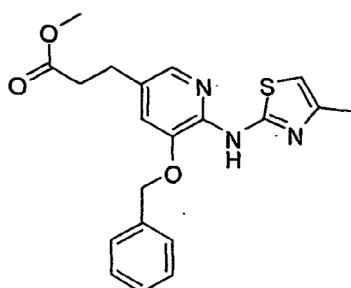


- 15 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído (500 mg, 1,54 mmol) y THF (10 ml). Se añadió (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (668 mg, 2,00 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 668 mg de (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo adicionales y se agitó la reacción durante la noche. Se eliminaron los sólidos por filtración y se purificó el filtrado en una columna de gel de sílice (1:1 EtOAc:hexanos) produciendo 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)acrilato de (E)-metilo (450 mg, rendimiento del 76,8%) como una espuma de color amarillo. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 8,69 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,42 (m, 5H), 7,25 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,33 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 382,0 (M+H).
- 20

Ejemplo 93

25

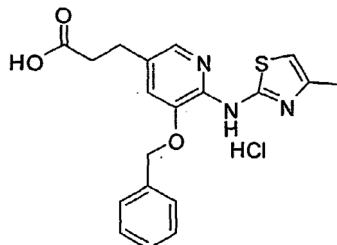
3-(5-(Benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)propanoato de metilo



- 30 Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)acrilato de (E)-metilo (430 mg, 1,13 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (1050 mg, 5,64 mmol) y tolueno (10 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 12 horas. Se repartió la reacción entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 20% en hexanos) produciendo el compuesto del título (140 mg, rendimiento del 32,4%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 6,37 (q, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,89 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,31 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 384,1 (M+H).
- 35

Ejemplo 94

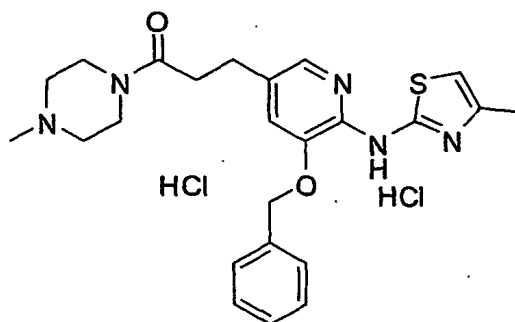
Clorhidrato del ácido 3-(5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)propanoico



Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 3-(5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)propanoato de metilo (125 mg, 0,326 mmol) y EtOH (3 ml). Se añadió hidróxido de potasio (183 mg, 3,26 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se vertió la reacción en agua y se extrajo con cloruro de metileno. Se acidificó la fase acuosa hasta pH 1 con HCl y se filtró el precipitado resultante produciendo el compuesto del título (108 mg, rendimiento del 81,6%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 12,12 (sa, 1H), 9,73 (sa, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 4H), 6,54 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,22 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 370,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 95

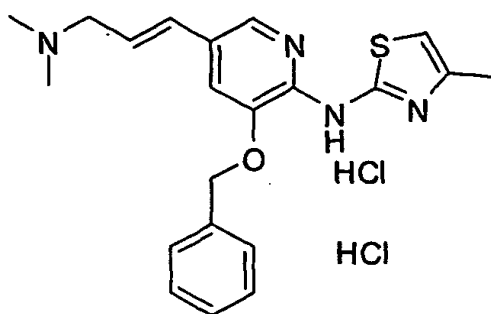
Diclorhidrato de 3-(5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)-1-(4-metilpiperazin-1-il)propan-1-ona



Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml con ácido 3-(5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)propanoico (60 mg, 0,16 mmol), trietilamina (0,091 ml, 0,65 mmol) y THF (3 ml). Se enfrió la reacción hasta 0°C, se añadió carbonoclorhidato de etilo (0,017 ml, 0,17 mmol), y se agitó la reacción a 0°C durante 20 minutos. Se añadió 1-metilpiperazina (0,036 ml, 0,32 mmol) y se agitó a 0°C durante 1,5 horas. Se repartió la reacción entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (metanol al 15% en EtOAc con NH_4OH) proporcionando el compuesto del título (59,8 mg, rendimiento del 70,2%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,25 (sa, 1H), 11,05 (sa, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,45-7,33 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,43 (d, 1H), 4,06 (d, 1H), 3,47 (t, 1H), 3,38 (d, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,84 (m, 3H), 2,74 (m, 5H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 452,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 96

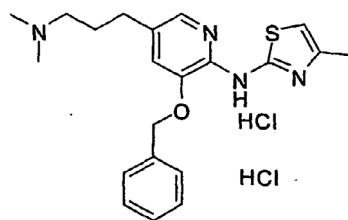
Diclorhidrato de (E)-N-(3-(benciloxi)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-enil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con bromuro de [2-(dimetilamino)etil]trifenilfosfonio (1114 mg, 2,69 mmol) y THF (5 ml). Se enfrió la reacción hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente butil-litio (1,08 ml, 2,69 mmol) y se agitó la reacción durante 50 minutos. Se añadió una disolución de 5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído (350 mg, 1,08 mmol) en THF (5 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se repartió la reacción entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (metanol del 10 al 20% en EtOAc con NH₄OH) produciendo el compuesto del título (250 mg, rendimiento del 51,3%) tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,85 (sa, 1H), 10,49 (sa, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,45-7,33 (m, 3H), 6,82 (m, 3H), 6,45 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,85 (m, 2H), 2,77 (d, 6H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 381,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 97

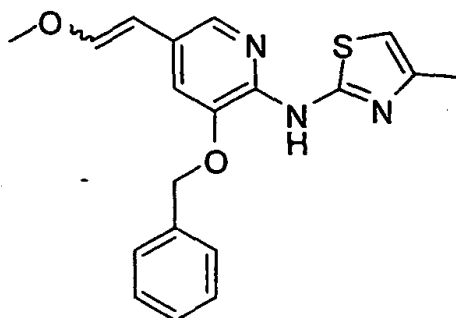
Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(3-(dimetilamino)propil)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar (E)-3-(benciloxi)-5-(3-(dimetilamino)prop-1-enil)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (140 mg, 0,368 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (343 mg, 1,84 mmol) según el procedimiento del ejemplo 93 proporcionando el compuesto del título (52 mg, rendimiento del 31,0%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,05 (sa, 1H), 10,66 (sa, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,45-7,32 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,71 (d, 6H), 2,66 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,01 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 383,2 (M+H-2HCl).

Ejemplo 98

N-(3-(Benciloxi))-5-(2-metoxivinil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

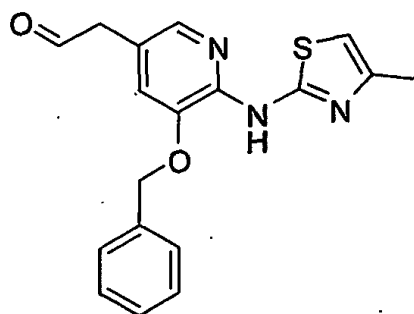


Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,8 g, 20 mmol), THF (40 ml) y se enfrió hasta -78°C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente butil-litio (8,0 ml, 20 mmol) y se agitó durante 30 min. a 0°C. Se enfrió la reacción hasta -78°C y se añadió lentamente 5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinaldehído (2,6 g, 8,0 mmol) disuelto en THF (10 ml) y se agitó a -78°C y se calentó lentamente hasta

temperatura ambiente. Tras la agitación durante 2 horas, se repartió la reacción entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (EtOAc del 15 al 25%/hexanos) produciendo el compuesto del título (2,0 g, rendimiento del 71%) como una espuma de color amarillo pálido (aproximadamente una mezcla 1:1 de isómeros E y Z). Espectro de masas (apci) m/z = 354,1 (M+H).

Ejemplo 99

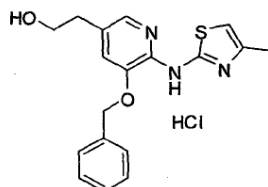
2-(5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)acetaldehído



Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con N-(3-(benciloxi)-5-(2-metoxivinil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (1,93 g, 5,46 mmol) y THF (25 ml). Se añadió HCl 1 M (27,3 ml, 27,3 mmol) y se agitó la reacción a 50°C durante la noche. Se repartió la reacción entre EtOAc y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc del 30 al 50% /hexanos) proporcionando el compuesto del título (1,0 g, rendimiento del 54,0%) como un aceite incoloro y transparente. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 9,75 (t, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 6,40 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,66 (d, 2H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 340,1 (M+H).

Ejemplo 100

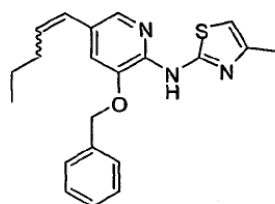
Clorhidrato de 2-(5-((benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)etanol



Se cargó un vial de 20 ml con 2-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)acetaldehído (50 mg, 0,15 mmol), NaBH_4 (11 mg, 0,29 mmol), y EtOH (2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió NH_4Cl acuoso. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (1:1 EtOAc:Hexanos) produciendo el compuesto del título (37 mg, rendimiento del 66%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11,03 (sa, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,59 (t, 3H), 7,45-7,33 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,61 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 342,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 101

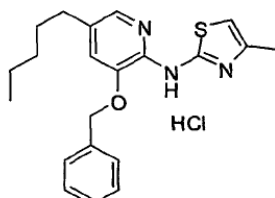
N-(3-(benciloxi))-5-(pent-1-enil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Se aisló el compuesto del título como un producto secundario de la reacción del ejemplo 98 (360 mg, rendimiento del 12%) como una mezcla de isómero E y Z. Espectro de masas (apci) $m/z = 366,1$ (M+H).

5 Ejemplo 102

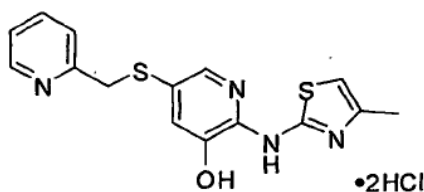
Clorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-pentilpiridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



10 Se hicieron reaccionar N-(3-(benciloxi)-5-(pent-1-enil)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina (360 mg, 0,98 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (733 mg, 3,94 mmol) según el ejemplo 93 proporcionando el compuesto del título (150,2 mg, rendimiento del 37,7%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) 11,24 (sa, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,87 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,35-1,18 (m, 4H), 0,85 (t, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 368,1$ (M+H-HCl).

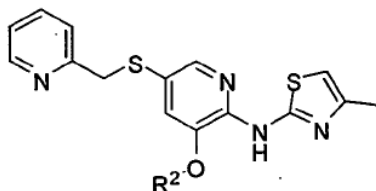
15 Ejemplo 103

Diclorhidrato de 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-3-ol



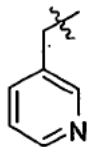
20 Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-amina (preparado en el ejemplo 46, 6,6 g, 16 mmol), clorhidrato de 2-aminoetanotiol (2,7 g, 24 mmol), y HCl 6 M (125 ml). Se calentó la reacción a reflujo durante 3 horas. Se concentró la reacción en evaporador rotatorio hasta aproximadamente 40 ml y se extrajeron los sólidos resultantes mediante filtración. Se concentró adicionalmente el filtrado y se extrajeron los sólidos resultantes mediante filtración. Se repitió este procedimiento. Se combinaron los sólidos proporcionando el compuesto del título (4,6 g, rendimiento del 73%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_4) δ 11,63 (sa, 1H), 8,75 (m, 1H), 8,32 (td, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 331,1$ (M+H-2HCl).

30 Se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento del ejemplo 3, etapa B utilizando diclorhidrato de 2-(4-metiltiazol-2-ilamino)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-3-ol (preparado según el ejemplo 103).



Ej.	R ²	Nombre	Datos
104		Triclorhidrato de 4-metil-N-(3-(piridin-2-ilmetoxi)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-il)tiazol-2-amina	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 8,84 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,11 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80-7,67 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) $m/z = 422,1$ (M+H-3HCl).

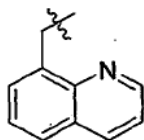
105



Triclorhidrato de 4-metil-N-(5-(piridin-2-ilmetiltio)-3-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il) tiazol-2-amina

¹H-RMN(DMSO-d₆) δ 9,24 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,13 (t, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,28 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 422,1 (M+H-3HCl).

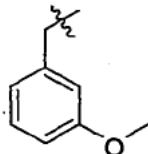
106



4-metil-N-(5-(piridin-2-ilmetiltio)-3-(quinolin-8-ilmetoxi)piridin-2-il) tiazol-2-amina

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 9,26 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,20-8,09 (m, 3H), 7,91 (d, 1H), 7,77-7,70 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 472,1 (M+H).

107



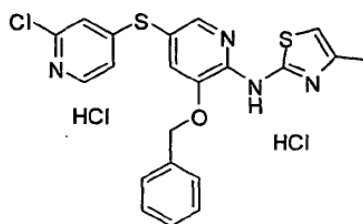
Diclorhidrato de N-(3-(3-metoxiicibecilo)-5-(piridin-2-ilmetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina

¹H-RMN(CDCl₃) δ 8,66 (d, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 451,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 108

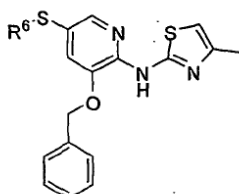
Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-5-(2-cloropiridin-4-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

5



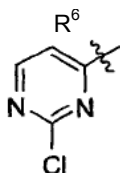
Se cargó un vial de 1 dracma con 3-(5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de metilo (70 mg, 0,168 mmol) y DMSO (2 ml). Se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (56,7 mg, 0,505 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió 2-cloro-4-nitropiridina (53,4 mg, 0,337 mmol) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se vertió la reacción en NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (EtOAc al 20%/hexanos) produciendo el compuesto del título (45,7 mg, rendimiento del 52,8%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,92, (sa, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 441,0 (M+H-2HCl).

Se prepararon los siguientes compuestos según el procedimiento del ejemplo 108.



20

Ej.
109



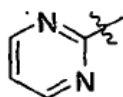
Diclorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(2-cloropiridin-4-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

Nombre

Datos

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,86 (sa, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 442,1 (M+H-2HCl).

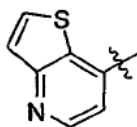
110



Diclorhidrato de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(pirimidin-2iltio)piridin-2-amina

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 11,00 (sa, 1H), 8,58 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 3H), 7,27 (t, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,32 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 408,1 (M+H-2HCl).

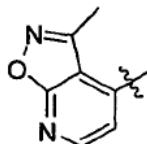
111



Diclorhidrato de 3-(benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-amina

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 8,54 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 463,1 (M+H-2HCl).

112



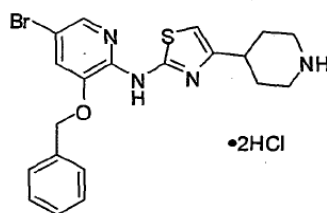
Diclorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(3-metilisoxazolo[5,4-b]piridin-4iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,84 (sa, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 462,1 (M+H-2HCl).

Ejemplo 113

Diclorhidrato de 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-(piperidin-4-il)tiazol-2-il)piridin-2-amina

5

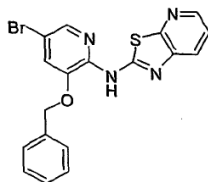


Se hicieron reaccionar 1-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)tiourea (200 mg, 0,59 mmol), trietilamina (0,144 ml, 1,03 mmol) y 4-(2-bromoacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (253 mg, 0,82 mmol) según el procedimiento en el ejemplo 1, etapa D produciendo el compuesto del título (157,6 mg, rendimiento del 51,4%) como un sólido de color blanco tras la formación de sal de HCl. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 10,30 (sa, 1H), 8,83 (sa, 1H), 8,60 (sa, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,32 (d, 2H), 3,05-2,85 (m, 3H), 2,11 (d, 2H), 1,79 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 445,2 (M+H-2HCl).

10

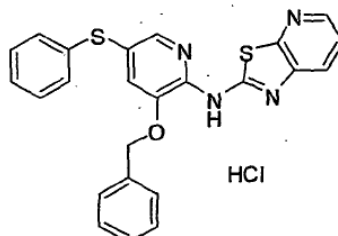
15 Ejemplo 114

N-(3-(benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)tiazol-5,4-b]piridin-2-amina

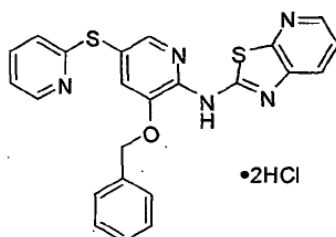


Se añadió 3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-amina (10,0 g, 35,83 mmol) a una mezcla de 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (6,112 g, 35,83 mmol) en DMF. Se agitó la reacción a 80°C durante una hora, luego a 110°C durante dos horas. Se enfrió la reacción, se diluyó en agua (200 ml) y NaOH 2 N (35 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró a continuación. Se lavaron los sólidos húmedos con agua, luego se disolvieron en diclorometano (300 ml) se secaron sobre MgSO_4 , y se filtraron. Se añadió hexano (300 ml) a los filtrados combinados, se concentró la mezcla hasta 500 ml, y se agitó luego la mezcla durante 30 minutos. Se filtró la mezcla produciendo el primer cultivo del compuesto del título. Se concentró la disolución madre hasta 500 ml (hasta que se eliminó la mayoría del diclorometano), se filtró, se lavó con hexanos produciendo un segundo cultivo del compuesto del título. Los dos cultivos combinados proporcionaron el compuesto del título (10,2 g, 68,7%) como cristales de color amarillo claro: ^1H -RMN (CDCl_3) δ 5,14 (s, 2H), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,42-7,48 (m, 5H), 7,87 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,67 (sa, 1H).

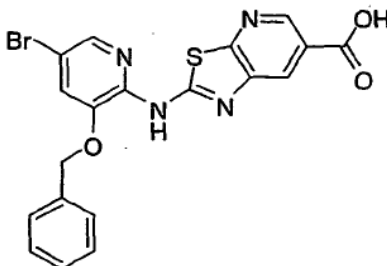
30

Ejemplo 115Clorhidrato de N-(3-((benciloxi)-5-(feniltio)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina

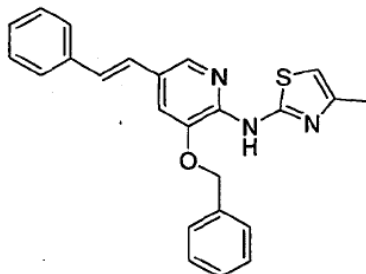
Se hicieron reaccionar N-(3-((benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina (100 mg, 0,242 mmol), metil-litio (0,181 ml, 0,290 mmol), butil-litio (0,116 ml, 0,290 mmol) y 1,2-difenildisulfano (79,2 mg, 0,363 mmol) según el procedimiento del ejemplo 7 produciendo el compuesto del título (48,2 mg, rendimiento del 41,6%) como un sólido de color amarillo pálido tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,06 (sa, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,41-7,17 (m, 8H), 5,31 (s, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 443,1$ (M+H-HCl).

Ejemplo 116Diclorhidrato de N-(3-((benciloxi)-5-(piridin-2iltio)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina

Se hicieron reaccionar N-(3-((benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina (100 mg, 0,242 mmol), metil-litio (0,181 ml, 0,290 mmol), butil-litio (0,116 ml, 0,290 mmol) y 2-(2-(piridin-2-il)disulfanil)piridina (80,0 mg, 0,363 mmol) según el procedimiento en el ejemplo 7 produciendo el compuesto del título (57,6 mg, rendimiento del 49,6%) como un sólido de color amarillo pálido tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,13 (sa, 1H), 8,33 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (td, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,15 (ddd, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,33 (s, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 444,1$ (M+H-2HCl).

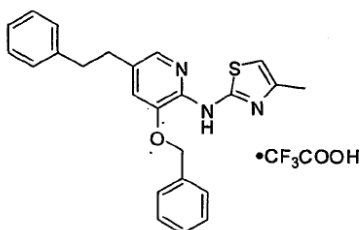
Ejemplo 117Ácido 2-(3-((benciloxil)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol[5,4-b]piridina-6-carboxílico

Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml con 2-(3-((benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol[5,4-b]piridina-6-carboxilato de metilo (80 mg, 0,17 mmol) y EtOH (3 ml). Se añadió hidróxido de sodio (0,51 ml, 0,51 mmol) y se agitó durante la noche. Se eliminó el metanol y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y HCl 0,5 N. Se añadió K_2CO_3 sólido para ajustar hasta pH 5 y se añadió metanol adicional. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (80 mg, rendimiento del 103%) como un sólido blanquecino. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ 11,0 (sa, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,75 (d, 1H); 7,61 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,36 (m, 1H), 5,33 (s, 2H). Espectro de masas (apci) $m/z = 457,1$ (M+H).

Ejemplo 118(E)-3-((benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-estirilpiridin-2-amina

5 Se añadieron 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,300 g, 0,797 mmol), ácido (E)-estirilborónico (0,142 g, 0,957 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,0461 g, 0,0399 mmol) y carbonato de sodio (0,254 g, 2,39 mmol) a DME (10 ml) y agua (5 ml) y se calentaron a 80°C durante 18 horas. Se añadieron 0,5 eq. de ácido (E)-estirilborónico adicional, Pd (PPh₃)₄ y carbonato de sodio 2 M y se calentó la reacción a 80°C durante 6 horas más.

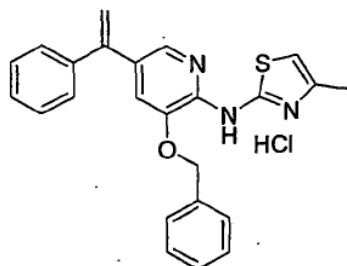
10 Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre agua y diclorometano. Se separaron las fases, se secaron, se filtraron y se concentraron proporcionando el compuesto del título (0,314 g, rendimiento del 98,6%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,03 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,39 (m, 5H), 7,32 (m, 2H), 6,98 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,46 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 400,0 (M+H).

Ejemplo 119Sal de acetato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-fenetilpiridin-2-amina-trifluorometilo

20 Se añadieron (E)-3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-estirilpiridin-2-amina (0,314 g, 0,786 mmol) y 4-metilbencenosulfonohidrazida (1,46 g, 7,86 mmol) en dimetoxietano (15 ml). Se disolvió NaOAc (0,645 g, 7,86 mmol) en agua (3 ml) y se añadió a la disolución anterior, y se sometió la reacción a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano. Se separaron las fases, se secaron,

25 se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto puro al 90%. Se purificó el producto mediante cromatografía de fase inversa produciendo el compuesto del título (0,1062 g, rendimiento del 33,65%) como la sal de TFA. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,72 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,68 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 2,87 (m, 4H), 2,27 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 402,1 (M+H-CO₂CF₃).

30

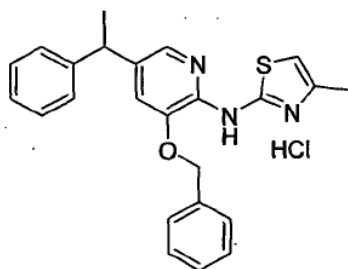
Ejemplo 120Clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(1-fenilvinil)piridin-2-amina

35 Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,250 g, 0,664 mmol), MeLi (0,519 ml, 0,831 mmol), butil-litio (0,332 ml, 0,831 mmol) y acetofenona (0,0798 g, 0,664 mmol) según el procedimiento del

ejemplo 7. Se añadió HCl 1 M y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con diclorometano. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 5-10% en hexano) proporcionando el compuesto del título (0,125 g, rendimiento del 47,1%) tras la formación de sal de HCl. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,81 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,37 (m, 6H), 7,30 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 400,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$)

Ejemplo 121

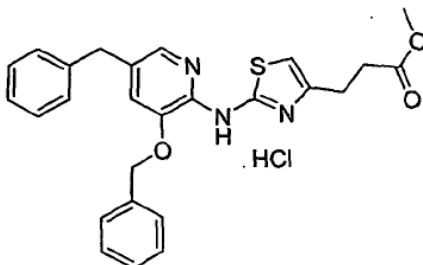
Clorhidrato de 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(1-feniletil)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(1-fenilvinil)piridin-2-amina (0,90 g, 2,3 mmol), 4-metilbencenosulfonohidrazida (4,2 g, 23 mmol) y NaOAc (1,8 g, 23 mmol) según el ejemplo 119 proporcionando el compuesto del título (0,0313 g, rendimiento del 34,6%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,88 (s, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,29 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,19 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,61 (d, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 402,1 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 122

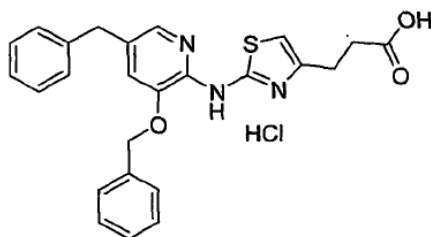
Clorhidrato de 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo



Se hicieron reaccionar 3-(2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,200 g, 0,446 mmol), 9-bencil-9-bora-biciclo[3.3.1]nonano (2,68 ml, 1,34 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ diclorometano (0,0367 g, 0,0446 mmol), y Cs_2CO_3 (4,36 g, 1,34 mmol) según el ejemplo 65 proporcionando el compuesto del título (0,108 g, rendimiento del 52,7%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (m, 8H), 6,74 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,88 (t, 2H), 2,71 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 460,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 123

Clorhidrato del ácido 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-propanoico

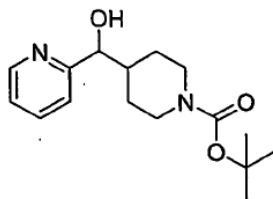


Se hicieron reaccionar 3-(2-(5-bencil-3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,090 g, 0,20 mmol), MeOH (8 ml), y NaOH 1 M (3 ml) según el ejemplo 66 proporcionando el compuesto del título (0,029 g,

rendimiento del 31%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,37 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,59 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 446,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{HCl}$).

Ejemplo 124

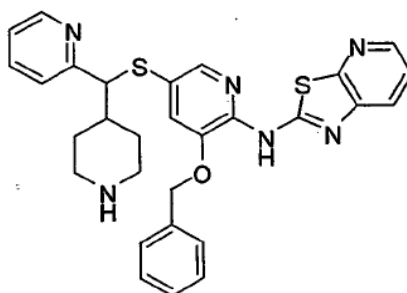
4-(Hidroxi(piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se añadió 2-bromopiridina (13,89 g, 87,92 mmol) a THF (100 ml) y se enfrió hasta -78°C . Se añadió lentamente butil-litio (35,17 ml, 87,92 mmol) y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió lentamente 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (15,0 g, 70,33 mmol) en THF (50 ml) en la disolución anterior y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 90 minutos. Se añadió cloruro de amonio y se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano. Se concentró la reacción y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 80-90% en hexanos) proporcionando el compuesto del título (13,45 g, rendimiento del 65,41%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,48 (d, 1H), 7,77 (dt, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,39 (t, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,37 (m, 11H), 1,18 (m, 2H).

Ejemplo 125

Sal del ácido de N-(3-(benciloxi))-5-(piperidin-4-il(piridin-2-il)metiltio)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina-di-trifluoroacético

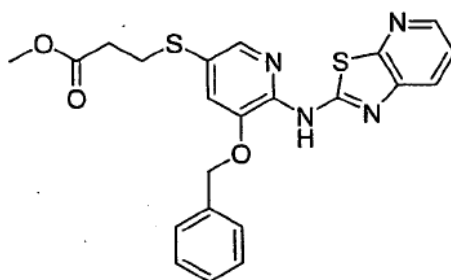


Etapa A: Se combinaron 4-(hidroxi(piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (preparado en el ejemplo 124; 8,00 g, 27,4 mmol) y TEA (11,4 ml, 82,1 mmol) y se enfrió hasta 0°C . Se añadió cloruro de metanosulfonilo (2,65 ml, 34,2 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua y se extrajo la mezcla de reacción con diclorometano. Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró proporcionando 4-((metilsulfonilo)piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,9 g, rendimiento del 97,7%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 10,88 (sa, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,37 (m, 10H), 1,20 (m, 3H), 1,01 (m, 1H).

Etapa B: Se hizo reaccionar 4-((metilsulfonilo)piridin-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo según el procedimiento del ejemplo 42 proporcionando el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 8,52 (m, 2H), 8,36 (m, 1H), 8,16 (sa, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,72 (dt, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,43 (m, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,26 (m, 3H), 5,21 (s, 2H), 4,29 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 3,20 (d, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,34 (m, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 541,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{TFA}$).

Ejemplo 126

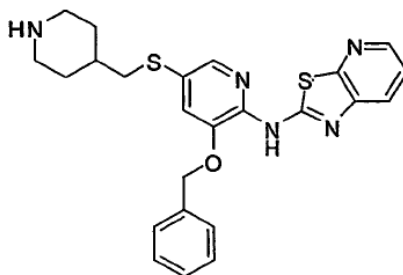
3-(5-(Benciloxi)-6-(tiazolo[5,4-b]piridin-2-ilamino)piridin-3-iltio)propanoato de etilo



Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con N-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiázolo[5,4-b]piridin-2-amina (2,00 g, 4,839 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,1400 g, 0,2420 mmol), Pd₂dba₃ (0,1108 g, 0,1210 mmol), 3-mercaptopropanoato de metilo (0,5628 ml, 5,081 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,686 ml, 9,678 mmol) y dioxano (125 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 95°C bajo nitrógeno durante tres horas. Se añadieron diclorometano y cloruro de amonio saturado. Se filtró la mezcla de reacción y se lavaron los sólidos con agua proporcionando el compuesto del título (2,425 g, rendimiento del 110,7%) que contenía una pequeña cantidad de impureza de diisopropiletilamina. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 10,89 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,42 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,54 (t, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 453,1 (M+H).

Ejemplo 127

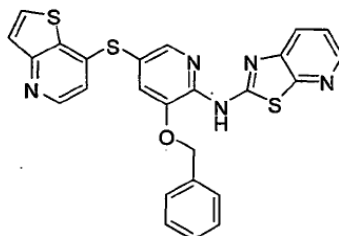
Ácido de N-(3-(benciloxi))-5-(piperidin-4-ilmetiltio)piridin-2-il)tiázolo[5,4-b]piridin-2-amina-di-trifluoroacético



Preparado según el procedimiento del ejemplo 43. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,54 (sa, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,20 (sa, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,32 (m, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 464,2 (M+H-2TFA).

Ejemplo 128

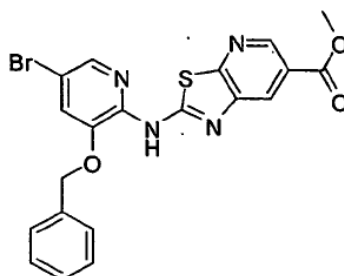
N-(3-(Benciloxi)-5-(tieno[3,2-b]piridin-7-iltio)piridin-2-il)tiázolo[5,4-b]piridin-2-amina



Preparado según el procedimiento del ejemplo 108. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 11,26 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 6,73 (d, 1H), 5,35 (s, 2H). Espectro de masas (apci) m/z = 500,1 (M+H).

Ejemplo 129

2-(3-(Benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiázolo[5,4-b]piridina-6-carboxilato de metilo

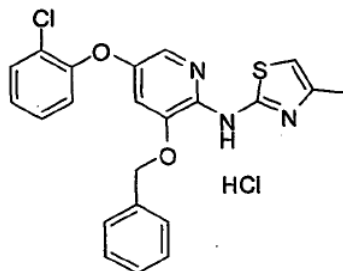


Etapa A: Preparación de 6-cloro-5-isotiocianatonicotininato de metilo: Se añadió tiosfogeno (6,367 g, 55,37 mmol) en diclorometano (10 ml) en una mezcla de 5-amino-6-cloronicotinato de metilo (8,61 g, 46,14 mmol) y carbonato de sodio (9,781 g, 92,29 mmol) en diclorometano (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante cuatro días a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla de reacción con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 12:1 produciendo 6-cloro-5-isotiocianatonicotininato de metilo (8,03 g, rendimiento del 76,1%) como un sólido de color blanco: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,97 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazolo[5,4-b]piridina-6-carboxilato: Se añadió 3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-amina (1,50 g, 5,37 mmol) en una mezcla de 6-cloro-5-isotiocianatonicotininato de metilo (1,23 g, 5,37 mmol) en DMF (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante una hora, luego a 110°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se repartió entre diclorometano (200 ml) y agua (200 ml) y NaOH 2 N (15 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano caliente (70 ml), y se le añadieron hexanos calientes (40°C) (250 ml). Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y se recogieron los sólidos resultantes mediante filtración produciendo 2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazolo[5,4-b]piridina-6-carboxilato de metilo (1,77 g, rendimiento del 69,9%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 3,98 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (m, 5H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,76 (sa, 1H), 9,02 (s, 1H).

Ejemplo 130

Clorhidrato de N-(3-((benciloxi))-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina



Etapa A: Preparación de 3-(benciloxi)-5-cloro-2-nitropiridina: Se añadió 1-(bromometil)benceno (7,905 ml, 66,46 mmol) en una mezcla de carbonato de cesio (21,65 g, 66,46 mmol) y 5-cloro-2-nitropiridin-3-ol (11,6 g, 66,46 mmol) en DMF (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, luego se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró proporcionando 3-(benciloxi)-5-cloro-2-nitropiridina (16,0 g, rendimiento del 91,0%) como un polvo de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 5,25 (s, 2H), 7,41 (m, 5H), 7,53 (s, 1H), 8,04 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)-2-nitropiridina: Se calentó una mezcla de 3-(benciloxi)-5-cloro-2-nitropiridina (1,00 g, 3,78 mmol), carbonato de potasio (2,09 g, 15,1 mmol), 2-clorofenol (1,46 g, 11,3 mmol) y DMF (16 ml) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se repartió entre una mezcla 1:1 de acetato de etilo y agua (60 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH 2 N (30 ml), agua, y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 5:1 produciendo 3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)-2-nitropiridina (0,73 g, rendimiento del 54,2%) como un sólido de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 5,16 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,28-7,37 (m, 7H), 7,52 (d, 1H), 7,72 (s, 1H).

Etapa C: Preparación de 3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-amina: Se añadió lentamente zinc (1,34 g, 20,5 mmol) a una disolución de 3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)-2-nitropiridina (0,730 g, 2,05 mmol) en ácido acético (20 ml) en un baño de agua. Se agitó la mezcla de reacción 2 horas, luego se diluyó con diclorometano (100 ml) y se filtraron a través de Celite. Se lavó la almohadilla varias veces con diclorometano, y se concentraron los filtrados

combinados. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y NaOH 2 N, y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró proporcionando 3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-amina (0,66 g, rendimiento del 98,7%) como un aceite de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 4,85 (sa, 2H), 5,03 (s, 2H), 6,79-6,83 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,37-7,47 (m, 7H).

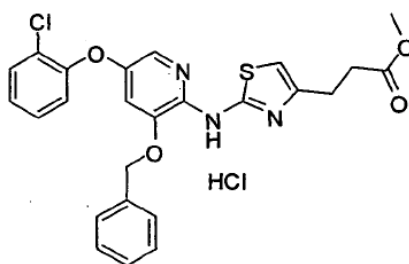
Etapa D: Preparación de N-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilcarbamotioil)benzamida: Se añadió isocianato de benzoilo (0,330 g, 2,02 mmol) a una disolución de 3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-amina (0,660 g, 2,02 mmol) en THF (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con hexanos, se filtró, y se lavó con hexanos produciendo 1-benzoil-3-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,92 g, rendimiento del 93,0%) como un polvo de color amarillo claro. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 5,16 (s, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,00-8,04 (m, 17H).

Etapa E: Preparación de 1-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)tiourea: Se sometieron a reflujo una mezcla de 1-benzoil-3-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,92 g, 1,88 mmol), carbonato de potasio (0,519 g, 3,76 mmol), y etanol (15 ml) durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua (100 ml), y se filtró, y se lavaron los sólidos con agua. Se disolvieron los sólidos en diclorometano, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron produciendo una mezcla 4:1 de 1-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,758 g). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 5,11 (s, 2H), 6,77 (sa, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,32-7,48 (m, 7H), 8,60 (sa, 1H), 10,71 (sa, 1H).

Etapa F: Preparación de clorhidrato de N-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina: Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,280 g, 0,660 mmol), 1-cloropropan-2-ona (0,0733 g, 0,792 mmol), trietilamina (0,161 ml, 1,16 mmol), y etanol (10 ml) durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo:éter (1:1) y agua. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano: acetato de etilo 3:1 produciendo una base libre del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro. Se disolvió el aceite en éter (6 ml), y se añadió HCl 1 M en éter (2 ml). Se sonicó la mezcla para descomponer el sólido blanco. Se añadieron hexanos (5 ml), y se sonicó la mezcla y se filtró. Se lavaron los sólidos con hexanos y se secaron proporcionando clorhidrato de 3-(2-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,215 g, rendimiento del 70,7%) como un polvo de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,31 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,32-7,43 (m, 5H), 7,51-7,62 (m, 5H), 7,67 (d, 1H).

Ejemplo 131

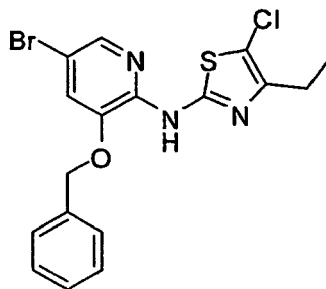
Clorhidrato de 3-(2-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo



Se calentó a reflujo una mezcla de 1-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-il)tiourea (0,471 g, 1,11 mmol), 5-bromo-4-oxopentanoato de metilo (0,279 g, 1,33 mmol), trietilamina (0,271 ml, 1,94 mmol), y etanol (10 ml) durante 2 horas, se enfrió, se repartió entre acetato de etilo y NaOH 2 N, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 3:1 produciendo 3-(2-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,392 g, rendimiento del 71,2%) como un(a) aceite/cera viscoso(a) de color blanco. Se disolvió el compuesto (70 mg) en éter (2 ml) y se añadió HCl 1 N en éter (0,5 ml). Se agitó la mezcla 5 minutos, y se añadieron hexanos (5 ml). Se decantó la mezcla, y se añadió una mezcla de hexanos:éter (2:1, 3 ml) tres veces con tres decantaciones. Se secó el material sólido produciendo clorhidrato de 3-(2-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (0,058 g, rendimiento del 9,81%) como un sólido de color blanco. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ 2,73 (t, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,91 (t, 2H), 5,32 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,31-7,43 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 7,55-7,66 (m, 5H).

Ejemplo 132

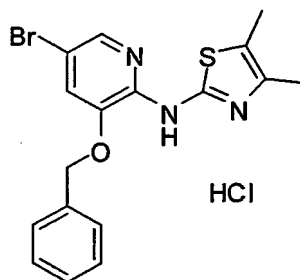
N-(3-(benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-5-cloro-4-etiltiazol-2-amina



Se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (0,103 g, 0,769 mmol) en una disolución de 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-etiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,25 g, 0,641 mmol) en acetonitrilo (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y luego se repartió entre éter y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 6:1 produciendo 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(5-cloro-4-etiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,154 g, rendimiento del 56,6%) como un polvo de color amarillo claro. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 1,17 (t, 3H), 2,58 (q, 2H), 5,28 (s, 2H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 10,79 (sa, 1H).

Ejemplo 133

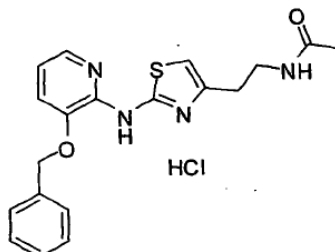
Clorhidrato de N-(3-(benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4,5-dimetiltiazol-2-amina



Se calentó una mezcla de 1-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-il)tiourea (0,50 g, 1,48 mmol), 3-clorobutan-2-ona (0,236 g, 2,22 mmol), trietilamina (0,412 ml, 2,96 mmol), y etanol (15 ml) durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción, se repartió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC eluyendo con hexano:acetato de etilo 5:1 produciendo la base libre del compuesto del título (104 mg) como un aceite pegajoso. Se disolvió la base libre en éter (4 ml) y se añadió una disolución 1 M de HCl en éter (1,5 ml). Se agitó la mezcla 10 minutos y se filtró. Se lavaron los sólidos con éter, hexanos y se secaron produciendo clorhidrato de 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4,5-dimetiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,093 g, rendimiento del 14,7%). ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ 2,21 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 134

Clorhidrato de N-(2-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)acetamida



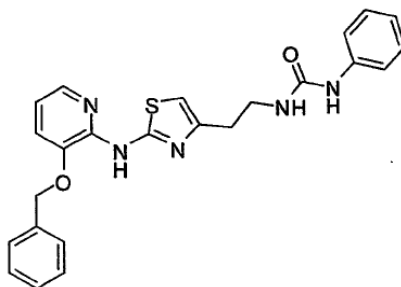
Etapas A: Reparación de 4-(2-aminoetil)-N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina: Se calentó a reflujo una mezcla de 2-(2-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)isoindolin-1,3-diona (13,8 g, 30,2 mmol) e hidrazina hidratada (3,03 g, 60,5 mmol) en metanol (150 ml) durante 3 horas, luego se enfrió y se concentró. Se utilizó el residuo bruto en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas B: Preparación de clorhidrato de N-(2-(2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)acetamida: Se disolvió 4-(2-aminoetil)-N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina bruta (0,50 g, 1,53 mmol) en DMF (20 ml), y se añadió trietilamina (0,854 ml, 6,13 mmol), seguido por adición de cloruro de acetilo (0,240 g, 3,06 mmol). Se agitó la mezcla

de reacción durante 2 horas, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se disolvió el residuo en THF (10 ml) y se añadió HCl 1 N en éter (2 ml). Se diluyó la mezcla en éter (15 ml) y se trituró durante 15 minutos, y se filtraron los sólidos, se lavaron con éter y hexanos, y se secaron proporcionando el compuesto del título (0,290 g, rendimiento del 46,8%) como un polvo de color amarillo claro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 1,80 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,57-7,66 (m, 3H), 8,00 (d, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,20 (sa, 1H), 11,35 (sa, 1H).

Ejemplo 135

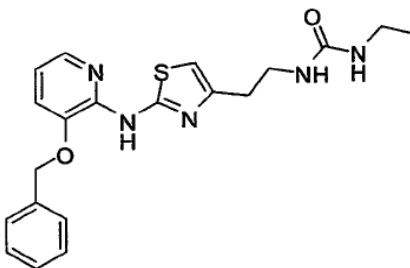
1-(2-(2-(3-(Benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)-3-fenilurea



Se disolvió 4-(2-aminoetil)-N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina bruta (ejemplo 134, etapa A; 0,25 g, 0,766 mmol) en DMF (10 ml), y se añadió 1-isocianatobenceno (0,182 g, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con 2:3 hexano:acetato de etilo produciendo el compuesto del título (0,122 g, rendimiento del 35,8%) como un polvo de color amarillo claro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,75 (t, 2H), 3,42 (q, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,19 (t, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,20 (t, 2H), 7,34-7,43 (m, 6H), 7,58 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 9,94 (s, 1H).

Ejemplo 136

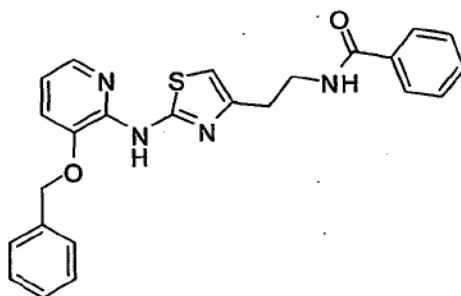
1-(2-(2-(3-(Benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)-3-etilurea



Se disolvió 4-(2-aminoetil)-N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina bruta (ejemplo 134, etapa A; 0,25 g, 0,766 mmol) en DMF (20 ml), y se añadió isocianatoetano (0,109 g, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con acetato de etilo produciendo el compuesto del título (0,092 g, rendimiento del 30,2%) como un polvo de color amarillo claro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 0,97 (t, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,82 (ta, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,88 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,58 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

Ejemplo 137

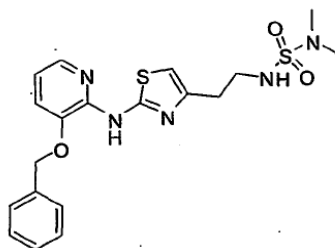
N-(2-(2-(3-(Benciloxi))piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil)benzamida



Se disolvió 4-(2-aminoetil)-N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina bruta (ejemplo 134, etapa A; 0,25 g, 0,766 mmol) en DMF (10 ml), y se añadió trietilamina (0,427 ml, 3,06 mmol), seguido por cloruro de benzoílo (0,215 g, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 2 horas, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC (Biotage) eluyendo con hexano:acetato de etilo 2:3 proporcionando el compuesto del título (0,072 g, rendimiento del 21,8%) como un polvo de color blanco, ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,85 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,32-7,59 (m, 9H), 7,82-7,87 (m, 3H), 8,55 (t, 1H), 9,95 (s, 1H).

Ejemplo 138

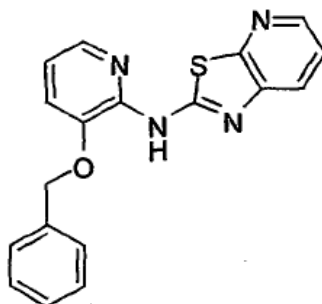
N'-(2-(2-(3-benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)etil-N,N-dimetilsulfonamida



Se disolvió 4-(2-aminoetil)-N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazol-2-amina bruta (ejemplo 134, etapa A; 0,25 g, 0,766 mmol) en DMF (10 ml), y se añadió trietilamina (0,427 ml, 3,06 mmol), seguido por cloruro de dimetilsulfamoílo (0,220 g, 1,53 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 2 horas, luego se repartió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró. Se disolvió el residuo bruto en una cantidad mínima de diclorometano, y se añadieron hexanos hasta que disolución estuvo turbia, y se trituró la disolución durante 30 minutos. Se recogieron los sólidos resultantes mediante filtración, y se recrystalizaron en EtOH caliente (8 ml) y agua (1 ml). Tras enfriar, se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con agua, y se secaron proporcionando el compuesto del título (0,142 g, rendimiento del 42,8%) como cristales de color blanco. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,64 (s, 6H), 2,76 (t, 2H), 3,21 (q, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 7,85 (d, 1H), 9,99 (s, 1H).

Ejemplo 139

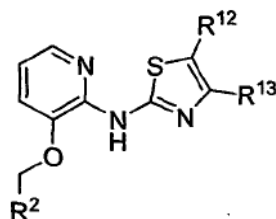
N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-amina



Se calentó una mezcla de 2-cloro-3-isotiocianatopiridina (0,342 g, 2,00 mmol) y 3-(benciloxi)piridin-2-amina (0,401 g, 2,00 mmol) en etilenglicol (2 ml) a 120°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre acetato

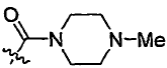
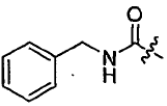
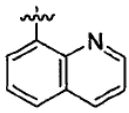
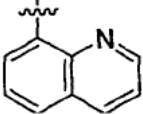
de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante MPLC eluyendo con hexano:acetato de etilo 4:1 proporcionando el compuesto del título como una cera. Se trituró la cera con hexanos:diclorometano 10:1 (11 ml), se filtró y se secó proporcionando N-(3-(benciloxi)piridin-2-il)tiazol[5,4-b]piridin-2-amina (0,095 g, rendimiento del 14,2%) como un polvo de color amarillo claro. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 5,3. (s, 2H), 7,03 (m, 1H), 7,32-7,43 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,93-7,97 (m, 2H), 8,35 (d, 1H), 10,71 (s, 1H).

Se preparon compuestos adicionales, mostrados en las tablas 1, 2 y 3, mediante los procedimientos dados a conocer en la presente memoria.



Ej. n.º	R ²	R ¹²	R ¹³	Nombre del compuesto ¹ H-RMN
A1	2-clorofenilo	H	Me	3-(2-Clorobenciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina; ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 2,46 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).
B1	2,6-diclorofenilo	H	Me	3-(2,6-Diclorobenciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina; ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 2,42 (s, 3H), 5,53 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,98 (d, 1H).
C1	fenilo	H	COOH	Ácido 2-(3-(benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-carboxílico; ¹ H-RMN (CD ₃ OD) δ 7,91 (dd, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,32-7,45 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 5,30 (s, 2H)
D1	2-metoxifenilo	H	Me	3-(2-Metoxiobenciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,23 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,98 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 9,64 (s, 1H).
E1	fenilo	H	H	3-(Benciloxi)-N-(tiazol-2-il)piridin-2-amina; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 7,99 (dt, 1H), 7,60 (m, 4H), 7,45-7,34 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,35 (s, 2H).
F1	fenilo	H	Et	3-(Benciloxi)-N-(4-etiltiazol-2-il)piridin-2-amina; ¹ H-NMR(CDCl ₃) δ 1,26 (t, 3H), 2,67 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,94 (d, 1H), 8,60 (sa, 1H).
G1		H	Me	N-(2-((2-(4-Metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenil)acetamida; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 10,45 (sa, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,06 (s, 3H).
H1		H	Me	(4-Metilpiperazin-1-il)(3-((2-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-iloxi)metil)fenil)metanona ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 2,13 (s, 3H), 2,12-2,23 (ma, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,26-2,38 (ma, 2H), 3,21 (ma, 2H), 3,59 (ma, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,86 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 10,06 (s, 1H).

Tabla 2

Ej. n.º	R ²	R ³	Nombre del compuesto/ ¹ H-RMN
			3-(Benciloxi)-6-metil-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
A2	fenilo	Me	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,83 (s, 1H).
			3-(Benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-3-il)piridin-2-amina;
B2	fenilo	3-piridilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 2,31 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,82 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,97 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,27 (m, 1H).
			3-(Benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-(piridin-4-il)piridin-2-amina;
C2	fenilo	4-piridilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 2,28 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,04 (m, 1H), 8,40 (d, 2H), 8,68 (d, 1H), 8,89 (d, 2H).
			3-(Benciloxi)-5-(metilsulfonil)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina;
D2	fenilo	SO ₂ Me	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 2,28 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,36 (d, 1H).
			3-(Benciloxi)-N-(4-metiltiazol-2-il)-5-p-tolilpiridin-2-amina;
E2	fenilo	p-tolilo	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 2,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,62 (m, 4H), 7,78 (s, 1H), 8,23 (d, 1H).
			5-(Benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinamida;
F2	fenilo	C(=O)NH ₂	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 2,31 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,48 (sa, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,06 (sa, 1H), 8,49 (d, 1H).
			(5-(Benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)(4-metilpiperazin-1-il)metanona;
G2	fenilo		¹ H-RMN(DMSO-d ₆) δ, 2,28 (s, 3H), 2,70 (d, 3H), 3,10 (m, 4H), 3,39 (m, 4H), 5,31 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,59 (d, 2H), 8,02 (d, 1H).
			N-bencil-5-(benciloxi)-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)nicotinamida;
H2	fenilo		¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 2,29 (s, 3H), 4,50 (d, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 7,42 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 9,10 (m, 1H).
			N-(4-Metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-ilmetoxi)piridin-2-amina;
2		H	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ, 9,15 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,19 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 2,33 (s, 3H)
			5-Bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)-3-(quinolin-8-ilmetoxi)piridin-2-amina
J2		Br	
			N-(3-(Benciloxi)-5-(ciclopentilmetiltio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina;
K2	Ph	-SCH ₂ (c-pentilo)	¹ H-RMN (DMSO-d ₆) - 10,95 (sa, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 3H), 7,44-7,32 (m, 3H), 6,82 (s, 1H),

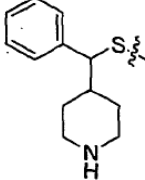
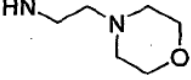
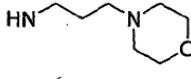
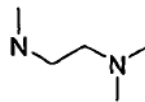
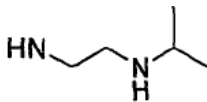
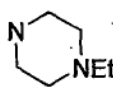
L2	Ph	-SCH(Me)Ph	5,37 (s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,20 (m, 2H). N-(3-(benciloxi)-5-(1-feniletilitio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) - 10,70 (sa, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,45-7,33 (m, 4H), 7,30-7,18 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,48 (q, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,50 (d, 3H).
M2	Ph		N-(3-(Benciloxi)-5-(fenil(piperidin-4-il)metilitio)piridin-2-il)-4-metiltiazol-2-amina; ¹ H-RMN (DMSO-d ₆) δ 10,65 (sa, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,30-7,12 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 1H).

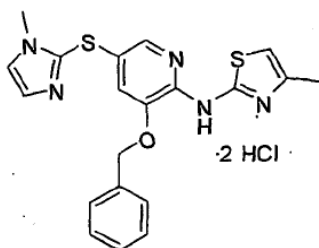
Tabla 3

Ej. n.º	NR ⁶ R ⁷	Nombre del compuesto ¹ H-RMN/EM
A3		3-(2-(3-(Benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-morfolinoetil)propanamida; ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 2,19 (m, 5H), 2,60 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,60 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 6,06 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,98 (m, 1H), 8,58 (s a, 1H); CL-EM m/z 468,1 (M+H)+.
B3		3-(2-(3-(Benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(3-morfolinopropil)propanamida; ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 1,60 (m, 2H), 2,37 (m, 5H), 2,54 (m, 2H), 2,98 (m, 3H), 3,30 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 5,15 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,63 (s a, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,97 (m, 1H), 8,58 (s a, 1H); CL-EM m/z 482,2 (M+H)+.
C3		3-(2-(3-(Benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilpropanamida; H-RMN (CDCl ₃) δ 2,20 (s, 3H) y 2,23 (s, 6H total), 2,40 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 3,00 (m, 5H), 3,18 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,97 (m, 1H), 8,58 (s a, 1H); CL-EM m/z 440,1 (M+H)+.
D3		3-(2-(3-(Benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-(isopropilamino)etil)propanamida; ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 1,00 (d, 6H), 2,59 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,99 (m, 3H), 3,33 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,96 (m, 1H); CL-EM m/z 440,1 (M+H)+.
E3		3-(2-(3-(Benciloxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-1-(4-etilpiperazin-1-il)propan-1-ona; ¹ H-RMN (CDCl ₃) δ 1,08 (t, 3H), 2,41 (m, 6H), 2,72 (q, 2H), 2,99 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,68 (s a, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,97 (m, 1H), 8,57 (s a, 1H); CL-EM m/z 452,1 (M+H)+.

Ejemplo 140

5

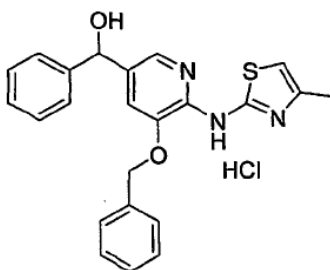
Diclorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-iltiol-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,125 g, 0,332 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,0192 g, 0,0332 mmol), Pd₂dba₃ (0,0152 g, 0,0166 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,116 ml, 0,664 mmol), 1-metil-1H-imidazol-2-tiol (0,0379 g, 0,332 mmol) según el ejemplo 42 proporcionando diclorhidrato de 3-(benciloxi)-5-(1-metil-1H-imidazol-2-iltio)-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (0,0786 g, rendimiento del 49,0%) tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 8,16 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,41-7,34 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H): Espectro de masas (apci) m/z = 410,0 (M+H-2HCl).

Ejemplo 141

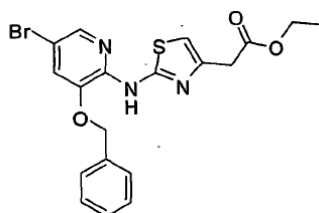
Clorhidrato de (5-(benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilaminol)piridin-3-il)(fenil)metanol



Se hicieron reaccionar 3-((benciloxi))-5-bromo-N-(4-metiltiazol-2-il)piridin-2-amina (ejemplo 1; 0,350 g, 0,930 mmol), MeLi (0,727 ml, 1,16 mmol), butil-litio (0,465 ml, 1,16 mmol), y benzaldehido (0,0987 g, 0,930 mmol) según el ejemplo 7 proporcionando (5-(benciloxi))-6-(4-metiltiazol-2-ilamino)piridin-3-il)(fenil)metanol (0,182 g, rendimiento del 48,5%) tras la formación de sal de HCl. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,40-7,28 (m, 7H), 7,22 (m, 1H); 6,81 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,30 (s, 3H). Espectro de masas (apci) m/z = 404,1 (M+H-HCl).

Ejemplo 142

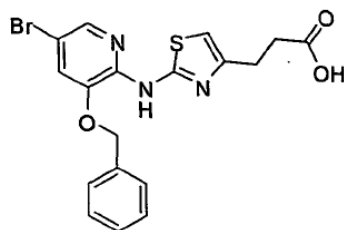
2-(2-(3-(Benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acetato de etilo



Preparado mediante el procedimiento del ejemplo 58. ¹H-RMN (DMSO-d₆) 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H). Espectro de masas (apci) m/z = 448 (M+H).

Ejemplo 143

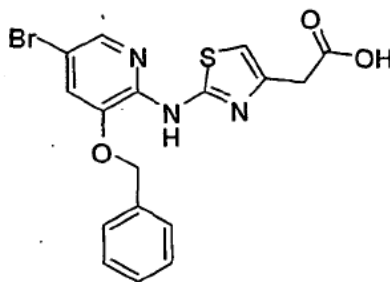
Ácido 3-(2-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico



Se disolvió 3-(2-(3-(benziloxy)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (ejemplo 58; 1,500 g, 3,346 mmol) en THF (50 ml) y agua (25 ml), seguido por la adición de hidróxido de sodio (0,2676 g, 6,691 mmol), y se disolvió la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla, y se repartió entre DCM y NH₄Cl acuoso saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM/THF y luego THF al 100%. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando ácido 3-(2-(3-(benziloxy)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (1,42 g, rendimiento del 98%) como sólidos de color blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,58 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H); Espectro de masas (apci) 434 (M+H).

Ejemplo 144

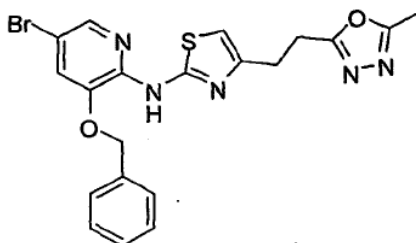
Ácido 2-(2-(3-(benziloxy)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)acético



Preparado mediante el procedimiento del ejemplo 143. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 3,52 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,41 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H). Espectro de masas (apci) 420 (M+H).

Ejemplo 145

N-(3-(Benziloxy))-5-bromopiridin-2-il)-4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-amina



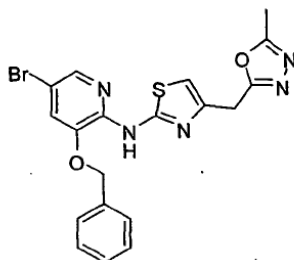
Etapas A: A una mezcla de ácido 3-(2-(3-(benziloxy)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (ejemplo 143; 0,300 g, 0,691 mmol), HOBT-H₂O (0,159 g, 1,04 mmol), DIEA (0,253 ml, 1,45 mmol), EDCI (0,199 g, 1,04 mmol), y acetohidrazida (0,102 g, 1,38 mmol) se le añadió THF (20 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla hasta sequedad, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró proporcionando un residuo bruto de N'-acetil-3-(2-(3-(benziloxy)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanohidrazida.

Etapas B: A la N'-acetil-3-(2-(3-(benziloxy)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanohidrazida bruta (0,339 g, 0,691 mmol) se le añadió acetonitrilo (25 ml), POCl₃ (0,380 ml, 4,15 mmol) y se calentó la mezcla a 50°C durante la noche. Se añadió POCl₃ adicional (0,5 ml) y se agitó la reacción durante 3 días a 50°C. Se añadió POCl₃ (0,5 ml) adicional y se agitó la reacción a 50°C durante 18 horas más. Luego se concentró la reacción hasta sequedad, se diluyó con

agua, se extrajo con DCM, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró proporcionando un residuo y se purificó mediante HPLC prep. y luego en una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 75% /Hexanos, proporcionando 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-(2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,092 g, rendimiento del 28%) como un sólido de color blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,44 (s, 3H), 3,01 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 10,31 (s, 1H); Espectro de masas (apci) 472 (M+H).

Ejemplo 146

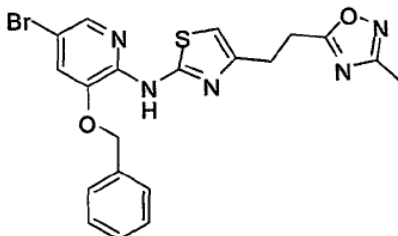
N-(3-(Benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)tiazol-2-amina



Preparado mediante el procedimiento del ejemplo 145. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,45 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,34 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,52 (s, 1H). Espectro de masas (apci) 458 (M+H).

Ejemplo 147

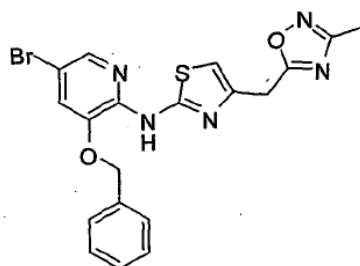
N-(3-((benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)tiazol-2-amina



A una mezcla de ácido 3-(2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,200 g, 0,461 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,0882 ml, 0,507 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió hexafluorofosfato (V) de N-((dimetilamino)fluorometil)-N-metilmetanaminio (0,122 g, 0,461 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, y luego se añadió N-hidroxiacetamida (0,0375 g, 0,507 mmol) en una parte. Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante la noche y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando un residuo que se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 40%/hexanos. Se recristalizó el material aislado en EtOAc/Hexanos y se secó a alto vacío produciendo 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-(2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,110 g, rendimiento del 50%) como un sólido de color tostado. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,26 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H); Espectro de masas (apci) 472 (M+H).

Ejemplo 148

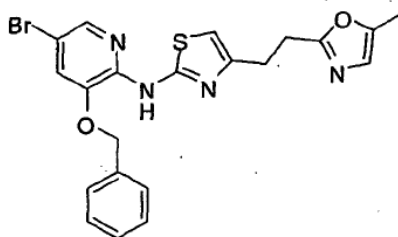
N-(3-((Benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-((3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)tiazol-2-amina



Preparado mediante el procedimiento del ejemplo 147. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,31 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,51 (s, 1H). Espectro de masas (apci) 458 (M+H).

Ejemplo 149

N-(3-((Benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-amina

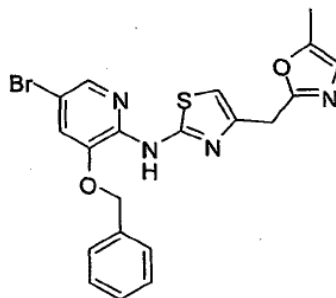


Etapa A: Se agitó una mezcla de ácido 3-(2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,300 g, 0,691 mmol), HOBT. H_2O (0,159 g, 1,04 mmol), EDCI (0,199 g, 1,04 mmol), DIEA (0,253 ml, 1,45 mmol) y clorhidrato de 1-aminopropan-2-ona (0,303 g, 2,76 mmol) en THF (20 ml) a 60°C durante la noche y luego a temperatura ambiente durante 4 días. Se concentró la mezcla, se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró proporcionando un residuo bruto de 3-(2-(3-(benciloxi)-5-bromopiridin-2-ilamino)tiazol-4-il)-N-(2-oxopropil)propanamida.

Etapa B: Al producto bruto de la etapa A (0,338 g, 0,691 mmol) se le añadió acetonitrilo (25 ml) POCl_3 (0,379 ml, 4,14 mmol) y se calentó la reacción a 50°C durante la noche. Se concentró la mezcla hasta sequedad, se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice, eluyendo con MeOH al 3%/DCM, proporcionando 3-(benciloxi)-5-bromo-N-(4-(2-(5-metiloxazol-2-il)etil)tiazol-2-il)piridin-2-amina (0,015 g, rendimiento del 5%) como un sólido de color blanco. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,24 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 4H), 5,29 (s, 2H), 6,68 (s, 2H), 7,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 10,30 (s, 1H); Espectro de masas (apci) 471 (M+H).

Ejemplo 150

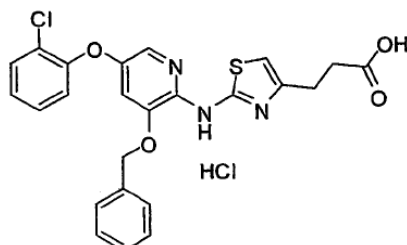
N-(3-((Benciloxi))-5-bromopiridin-2-il)-4-((5-metiloxazol-2-il)metil)tiazol-2-amina



Preparado mediante el procedimiento del ejemplo 149. ^1H -RMN (DMSO-d_6) δ 2,23 (s, 3H), 4,05 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,72 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,34 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 10,45 (s, 1H). Espectro de masas (apci) 457 (M+H).

Ejemplo 151

Clorhidrato de ácido 3-(2-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico



Se calentó una mezcla de 3-(2-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoato de metilo (ejemplo 131; 0,315 g, 0,635 mmol), hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,953 ml, 0,953 mmol), y metanol (6 ml) a 65°C durante una hora. Luego, se enfrió la mezcla de reacción y se repartió entre cloroformo y cloruro de amonio saturado, y se extrajo la fase acuosa dos veces con cloroformo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron y se concentraron. Se disolvió el residuo en THF (2 ml) y éter (2 ml) y se añadió HCl 1 N en éter (1,5 ml). Se agitó la mezcla 5 minutos, y luego se añadieron hexanos (3 ml)). Se aislaron los sólidos mediante filtración proporcionando clorhidrato de ácido 3-(2-(3-(benciloxi)-5-(2-clorofenoxi)piridin-2-ilamino)tiazol-4-il)propanoico (0,245 g, rendimiento del 74,4%) como un polvo de color blanco. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ 2,64 (t, 2H), 2,87 (t, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,31-7,43 (m, 4H), 7,47 (d, 1H), 7,55-7,66 (m, 4H).

Ejemplo AEnsayos de glucocinasa *in vitro*

Se evaluó la eficacia de activadores de glucocinasa *in vitro* de la presente invención en dos ensayos separados: un ensayo de CE₅₀ para evaluar la potencia de cada compuesto a una concentración de glucosa fisiológicamente relevante, fijada y un ensayo de S_{0,5} de glucosa a una concentración de compuesto próxima a la saturación (si es posible), fijada para evaluar su efecto sobre la V_m y S_{0,5} para la glucosa. Para cada uno de estos ensayos, se estimó la actividad glucocinasa monitorizando el aumento en absorbancia a 340 nm en un sistema de ensayo acoplado que contiene NAD⁺ y glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. Se realizaron los ensayos a 30°C utilizando un lector de placas de absorbancia controlado por termostato (Spectramax 340PC, Molecular Devices Corp.) y placas de poliestireno, de fondo plano, de 96 pocillos, transparentes (Costar 3695, Corning). Cada mezcla de ensayo de 50 µl contenía K⁺MOPS 10 mM, pH 7,2, MgCl₂ 2 mM, KCl 50 mM, Triton X-100 al 0,01%, DMSO al 2%, DTT 1 mM, ATP 1 mM, NAD⁺ 1 mM, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa 5 U/ml, glucocinasa humana aproximadamente 5 nM y (dependiendo del ensayo) concentraciones variables de glucosa y compuesto de prueba. Se monitorizó cinéticamente la absorbancia a 340 nm a lo largo de un periodo de 5 minutos (10 s/ciclo) y se estimaron las velocidades a partir de las pendientes de los ajustes lineales para los datos sin procesar.

Ensayo de CE₅₀ de glucocinasa:

Para este ensayo, se fijó la concentración de glucosa a 5 mM, mientras que se varió el compuesto de prueba o control a lo largo de una serie de diluciones de 3 veces, de 10 puntos y normalmente oscilaban entre una dosis alta de 50 µM y una dosis baja de aproximadamente 2,5 nM. Se ajustó un modelo logístico de cuatro parámetros, convencional (ecuación 1) a los datos sin procesar (velocidad frente a concentración de compuesto):

$$y = A + \frac{B - A}{1 + \left[\frac{C}{x} \right]^D} \quad (1)$$

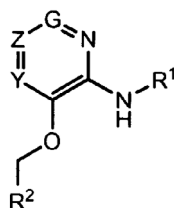
en la que x es la concentración de compuesto, y es la velocidad estimada, A y B son las asíntotas inferior y superior, respectivamente, C es la CE₅₀ y D es la pendiente de Hill. La CE₅₀ se define como el punto medio o el punto de inflexión entre las asíntotas superior e inferior. Se identificó un compuesto como activador de glucocinasa si estimulaba la actividad de la glucocinasa un 25 por ciento o más por encima de la observada en ausencia del compuesto.

Ensayo de $S_{0,5}$ de glucosa:

- 5 Para este ensayo, se fijó la concentración del compuesto de prueba o control a o próxima a una concentración de saturación, si es posible, normalmente 50 μM , mientras que se varió la concentración de glucosa a lo largo de una serie de dilución de 2 veces, de 10 puntos comprendida entre 80 y aproximadamente 0,16 mM. Se utilizó el mismo modelo logístico de cuatro parámetros utilizado para el ensayo de CE_{50} (ecuación 1) para estimar los parámetros cinéticos relevantes. En este ensayo, las definiciones para las variables y los parámetros son similares excepto porque x representa la concentración de glucosa, B es la velocidad a glucosa en saturación (V_m), C es la $S_{0,5}$ para la glucosa (la concentración de glucosa a $V_m/2$) y D es el coeficiente de Hill. La $S_{0,5}$ para los compuestos de los ejemplos 1-141, A1-H1, A2-M2 y A3-E3 se encuentra en el intervalo de 1,5 y 7,5 mM. Para determinados compuestos de la invención, la $S_{0,5}$ se encuentra en el intervalo de 1,5 y 4,0 mM.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de la fórmula



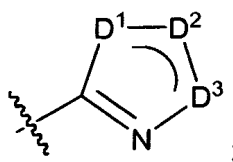
y sus solvatos y sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

Z es CR³;

G es CH;

Y es N o CR⁴;

R¹ es un anillo de heteroarilo representado por la fórmula



D¹ es S;

D² es CR¹² o N

D³ es CR¹³;

R² es fenilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que presenta uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados de N o S, en el que dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de Cl, V_n-OR⁶, V_n-C(=O)NR⁶R⁷, V_n-NR⁶C(=O)R⁷, V_n-O(CH₂)C(=O)NR⁶R⁷ y V_n-O(CH₂)_nC(=O)OR⁶;

R³ es H, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, V_n-(arilo C₆-C₁₀) [opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆], V_n-heteroarilo, Cl, Br, I, CN, V_n-OR⁶, V_n-C(=O)R⁶, V_n-C(=O)OR⁶, V_n-C(=O)NR⁶R⁷, V_n-NR⁶R⁷, V_n-SR⁶, V_n-S(O)R⁶ o V_n-S(O)₂R⁶, y en el que el heteroarilo para R³ se selecciona de un anillo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros que presenta uno o dos heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O y S;

R⁴ es H, metilo, etilo, F, Cl, Br, I, CF₃, CHF₂ o CH₂F;

R⁶ y R⁷ son independientemente H, alquilo, V_nNR⁸R⁹, V_nC(O)NR⁸R⁹, V_nC(O)OR⁸, V_n-cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n-fenilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de OR^a o Cl), o V_n-heteroarilo, en el que el heteroarilo para R⁶ y R⁷ es un anillo de 5-10 miembros que presenta uno a tres heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, S y O y opcionalmente sustituidos con alquilo C₁-C₆,

o R⁶ y R⁷ junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado que presenta de 1 a 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente de N, O o S, en el que dicho anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;

R⁸, R⁹, R^a y R^b son independientemente H o alquilo,

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros que presenta uno o dos átomos de nitrógeno de anillo, en el que dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆;

R¹² es hidrógeno;

R^{13} es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)R^6$, $V_n-C(=O)OR^6$, $(CH_2)_nOC(=O)R^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)_2R^6$, $V_n-NR^aC(O)NHR^b$ o $V_n-NHSO_2NR^aR^b$,

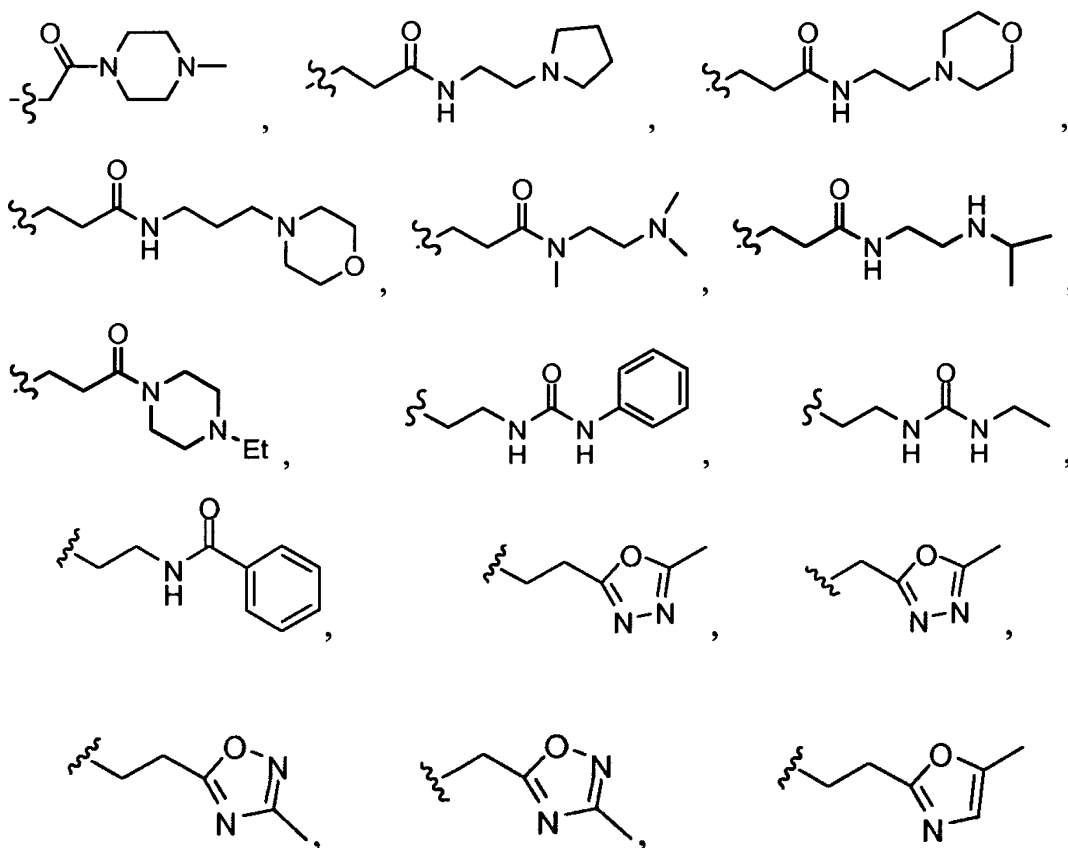
o R^{12} y R^{13} junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico de 6 miembros o carbocíclico de 5-6 miembros saturado o completamente insaturado que presenta uno o dos átomos de nitrógeno de anillo, en el que dichos anillos carbocíclicos y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados independientemente de oxo, F, Cl, Br, I, CF_3 , ciano, V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)R^6$, $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-OC(=O)R^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)_2R^6$, $V_n-S(O)_2NR^6R^7$, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, V_n -cicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -heterocicloalquilo saturado y parcialmente insaturado, V_n -arilo y V_n -heteroarilo

cada V es independientemente alquileo o alquenileo que presenta de 1 a 4 carbonos, en el que dicho alquileo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_6 y OH; y

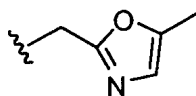
cada n es independientemente 0 ó 1.

2. Compuesto según la reivindicación 1 en el que R^{13} se selecciona de H, Cl, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , V_n -heterociclilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6), V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NR^6R^7$, $V_n-NR^6C(=O)R^7$, $V_n-NR^aC(O)NHR^b$, $V_n-NHSO_2-NR^aR^b$ y V_n -heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6), en el que cada V es independientemente alquileo C_1-C_4 o alquenileo C_2-C_4 y cada n es independientemente 0 ó 1.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^{13} se selecciona de H, Cl, metilo, etilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-(CH_2)_2CO_2CH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)CH_3$, $CH_2CH_2NHSO_2-N(CH_3)_2$, 4-piperidilo, $-(CH_2)_2$ -isoindolin-1,3-dion-2-ilo,



y



4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es

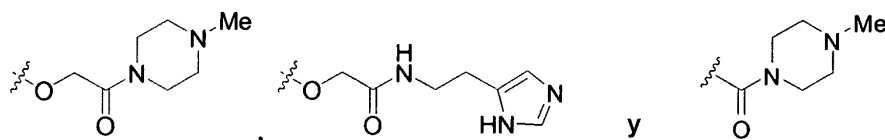
5 (i) heteroarilo seleccionado de piridilo, quinolinilo, quinoxalinilo, benzo[d]tiazolilo, 1H-benzo[d]imidazolilo, tiofenilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tiazolilo y formas sustituidas de los mismos; o

10 (ii) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de Cl, alquilo C_1-C_6 , V_n-OR^6 , $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-NRC(=O)R^7$, $V_n-OCH_2C(=O)OR^6$ y $V_n-O(CH_2)_nC(=O)NR^6R^7$, en el que cada V es independientemente alquilenos C_1-C_4 y cada n es independientemente 0 ó 1.

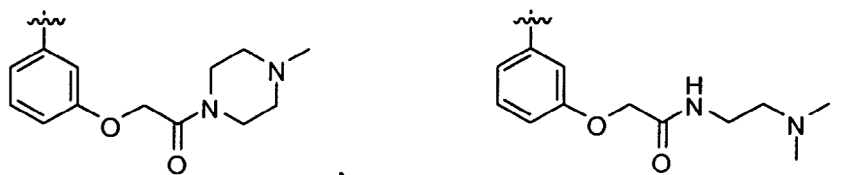
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^2 es

15 (i) 2-piridilo, 3-piridilo, 8-quinolinilo, 8-quinoxalinilo, 1H-benzo[d]imidazol-7-ilo, 2-tienilo; o

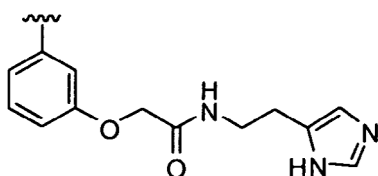
(ii) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente de Cl, $-OCH_3$, OH, $-OC(=O)H$, $-NHC(=O)Me$, $-OCH_2C(=O)OH$, $-OCH_2C(=O)NH(CH_2)_2NMe_2$, $-OCH_2C(=O)NHCH_2COOH$,



20 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^2 es fenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 3-(OCH_2CO_2t-Bu)fenilo, 3-(OCH_2CO_2H)fenilo, 3-($OCH_2C(O)NHCH_2CO_2H$)fenilo, 2-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-acetamidafenilo,



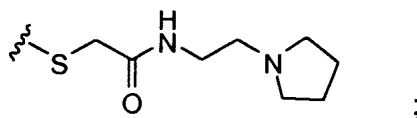
25 o



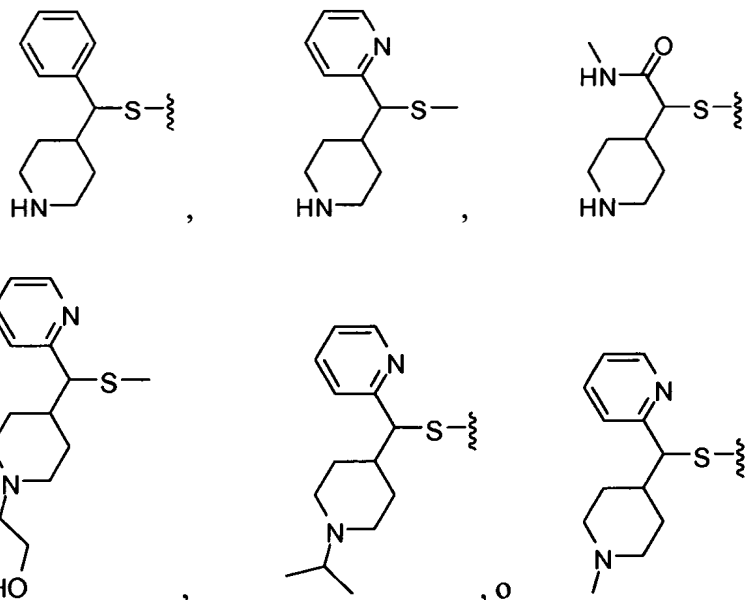
30 7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R^3 es H, Cl, Br, I, V_n-OR^6 , V_n-SR^6 , $V_n-S(O)R^6$, $V_n-S(O)_2R^6$, $V_n-C(=O)NR^6R^7$, $V_n-C(=O)OR^6$, $V_n-C(=O)R^6$, $V_nNR^6R^6$, V_n -arilo, V_n -heteroarilo, alquilo C_1-C_6 o alquilenos C_2-C_6 , en el que V es alquilenos C_1-C_4 , n es 0 ó 1.

35 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R^3 es:

40 (i) $-SCH_3$, $-S$ -ciclohexilo, $-SCH_2$ -ciclopentilo, $-S$ -fenilo, $-S$ -(2-clorofenilo), $-S$ -(2-metoxifenilo), $-S$ -(3-metoxifenilo), $-S$ -(4-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(2-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(3-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(4-metoxifenilo), $-SCH_2$ -(fenilo), $-SCH_2CH_2$ -(fenilo), $-SCH_2$ -(2-clorofenilo), $-SCH_2$ -(3-clorofenilo), $-SCH_2$ -(4-clorofenilo), $-S$ -(4-piridilo), $-S$ -(2-piridilo), $-S$ -(2-tiofenilo), S -(1-metil-1H-imidazol-2-ilo), $-S$ -(tieno[3,2-b]piridin-7-ilo), $-S$ -(1-metil-1,2-dihidrooxazol[5,4,b]piridin-7-ilo), $-S$ -(2-cloropirid-4-ilo), $-S$ -(2-cloropirimid-4-ilo), $-S$ -(2-pirimidilo), $-SCH_2$ -(4-piridilo), $-SCH_2$ -(3-piridilo), $-SCH_2$ -(2-piridilo), $-SCH_2$ -(2-tiofenilo), $-SCH_2CH_2$ -(1H-imidazol-1-ilo), $-S(CH_2)_3N(CH_3)_2$, $-SCH_2$ -(4-piperidinilo), $-SCH_2C(O)$ -(4-metilpiperazin-1-ilo), $-S(CH_2)_2CO_2(CH_3)$, $-S(CH_2)_2CO_2H$, o



(ii) -S-(1-feniletilo),



(iii) -S(O)CH₃, -S(O)fenilo, o -SO₂CH₃;

(iv) metoxilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, benciloxilo, 2-clorofenoxilo, o -CH=CHOCH₃;

(v) metilo, pentilo, o 1-penten-1-ilo;

(vi) fenilo, bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletlen-1-ilo, 1-feniletlen-1-ilo, 4-tolilo, o α -hidroxibencilo;

(vii) -(CH₂)₂-CO₂CH₃, -(CH=CH)-CO₂CH₃ o CH₂CH₂CO₂H;

(viii) 3-piridilo o 4-piridilo;

(ix) -C(O)CH₃, -C(O)H o -CH₂C(O)H;

(x) -C(O)NH₂, C(O)NHCH₂Ph, -C(O)-(4-metilpiperazin-1-ilo) o -CH₂CH₂C(O)-(4-metilpiperazin-1-ilo);

(xi) -CH₂NH-(2-piridilo), -CH₂-(4-morfolinilo), -(CH₂)₃-N(CH₃)₂ o -CH=CH-CH₂N(CH₃)₂; o

(xii) H, Cl, Br o I.

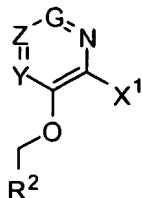
9. Composición que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su utilización en el tratamiento de una enfermedad o afección que resulta de la subactividad de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa.

11. Compuesto para su utilización en el tratamiento de una enfermedad o afección que resulta de la subactividad de la glucocinasa o que puede tratarse activando la glucocinasa según la reivindicación 10, en el que dicha enfermedad o afección es la diabetes mellitus insulín dependiente o la diabetes mellitus no insulín dependiente.

12. Procedimiento de preparación de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, comprendiendo dicho procedimiento:

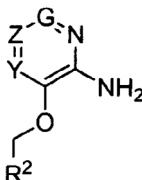
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en la que X¹ es un grupo saliente, con un compuesto de fórmula R¹NH₂ en presencia de un catalizador básico o catalizador metálico;

o

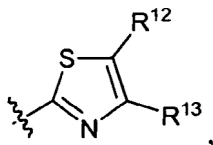
(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



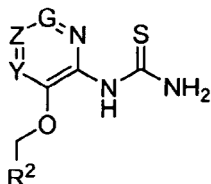
con un compuesto de fórmula R¹-X², en la que X² es un grupo saliente, en presencia de un catalizador básico o catalizador metálico;

o

(c) cuando R¹ es



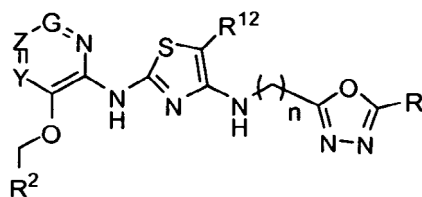
hacer reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula R¹³COCHR¹²X³, en la que X³ es un grupo saliente, en presencia de una base;

(d) para un compuesto de fórmula I en la que Z es C-CH(OH)R⁶ en la que R⁶ es alquilo C₁-C₆ o fenilo, hacer reaccionar un compuesto de fórmula I en la que Z es CBr con un compuesto de fórmula R⁶-C(O)H en presencia de una base; o

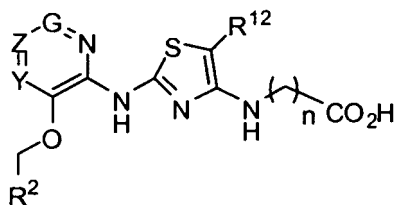
(e) para un compuesto que presenta la fórmula la



Ia

en la que n es 1-6 y R es alquilo C₁-C₆ (tal como metilo), hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula Ib

5

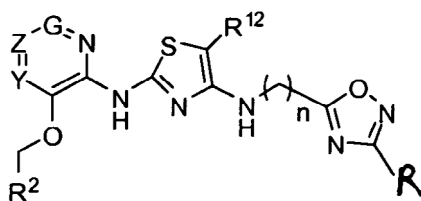


Ib

con un compuesto que presenta la fórmula H₂N-NHC(O)-(alquilo C₁-C₆), seguido por el tratamiento con un agente deshidratante; o

10

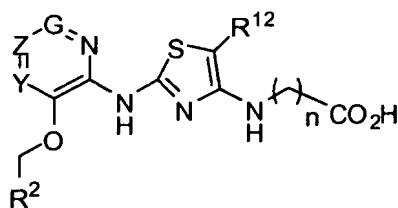
(f) para un compuesto que presenta la fórmula Ic



Ic

en la que n es 1-6 y R es alquilo C₁-C₆, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que presenta la fórmula Ib

15



Ib

con un compuesto que presenta la fórmula HO-NHC(=NH)R en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base.

20