

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 951 212**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07F 9/50	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/455	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61K 31/517	(2006.01)
C07D 471/04	(2006.01)	C07F 9/6561	(2006.01)
C07D 513/04	(2006.01)	C07F 9/6558	(2006.01)
A61P 21/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2018 PCT/US2018/041559**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019 WO19014300**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2018 E 18746509 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2023 EP 3652164**

(54) Título: **Fenilacetamidas como inhibidores de ROCK**

(30) Prioridad:

12.07.2017 US 201762531624 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2023

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

(72) Inventor/es:

ORWAT, MICHAEL J. y
PINTO, DONALD J. P.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

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

ES 2 951 212 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fenilacetamidas como inhibidores de ROCK

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a nuevas fenilacetamidas, que son inhibidores de Rho cinasas, composiciones que los contienen y su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados a la actividad aberrante de la Rho cinasa.

10

Antecedentes de la invención

15 La Rho-cinasa (ROCK) es un miembro de la familia de proteínas cinasas de serina-treonina. ROCK existe en dos isoformas, ROCK1 y ROCK2 (Ishizaki, T. *et al.*, EMBO J., 15:1885-1893 (1996)). ROCK se ha identificado como una molécula efectora de RhoA, una pequeña proteína de unión a GTP (proteína G) que desempeña una función clave en

múltiples rutas de señalización celular. ROCK y RhoA se expresan de forma ubicua a través de los tejidos. La ruta de señalización RhoA/ROCK está implicada en varias funciones celulares, tales como la organización ACTIN®, adhesión celular, migración celular y citocinesis (Riento, K. *et al.*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 4:446-456 (2003)). También está directamente implicada en la regulación de la contracción del músculo liso (Somlyo, A.P., Nature, 389:908-911 (1997)).

20 Tras la activación de su receptor, RhoA se activa y, a su vez, activa a ROCK. La ROCK activada fosforila la subunidad de unión a miosina de la fosfatasa de cadena ligera de miosina, que inhibe la actividad de la fosfatasa y da lugar a la contracción. La contracción del músculo liso en la vasculatura aumenta la presión sanguínea, dando lugar a hipertensión.

25 En la bibliografía hay pruebas considerables de que la ruta de señalización Rho A/ROCK desempeña una función importante en la transducción de señales iniciada por varios factores vasoactivos, por ejemplo, la angiotensina II (Yamakawa, T. *et al.*, Hypertension, 35:313-318 (2000)), urotensina II (Sauzeau, V. *et al.*, Circ. Res., 88:1102-1104 (2001)), endotelina-1 (Tangkijvanich, P. *et al.*, Hepatology, 33:74-80 (2001)), serotonina (Shimokawa, H., Jpn. Circ. J., 64:1-12 (2000)), noradrenalina (Martinez, M.C. *et al.*, Am. J. Physiol., 279:H1228-H1238 (2000)) y el factor de

30 crecimiento derivado de plaquetas (PGDF) (Kishi, H. *et al.*, J. Biochem., 128:719-722 (2000)). Muchos de estos factores están implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular.

35 Estudios adicionales en la bibliografía, algunos usando los inhibidores de ROCK conocidos fasudil (Asano, T. *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 241:1033-1040 (1987)) o Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, Nature, 389:990-994 (1997)), ilustran además la conexión entre ROCK y la enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, se ha mostrado que la expresión y la actividad de ROCK son elevadas en ratas espontáneamente hipertensas, lo que sugiere una conexión con el desarrollo de hipertensión en estos animales (Mukai, Y. *et al.*, FASEB J., 15:1062-1064 (2001)). El inhibidor de ROCK Y-27632 (Uehata, M. *et al.*, Nature, *ibid.*) se mostró que reducía significativamente la presión sanguínea en tres modelos de

40 hipertensión de ratas, incluyendo los modelos de rata espontáneamente hipertensa, rata hipertensa por enfermedad renal y rata hipertensa por sal de acetato de desoxicortisona, aunque solo tenía un efecto leve sobre la presión sanguínea en ratas de control. Esto refuerza la conexión entre ROCK y la hipertensión.

45 Otros estudios sugieren una conexión entre ROCK y la ateroesclerosis. Por ejemplo, la transferencia génica de una forma dominante negativa de ROCK suprimió la formación de la neoíntima después del daño por globo en arterias femorales de porcino (Eto, Y. *et al.*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 278:H1744-H1750 (2000)). En un modelo similar, el inhibidor de ROCK Y-27632 también inhibió la formación de la neoíntima en ratas (Sawada, N. *et al.*, Circulation, 101:2030-2033 (2000)). En un modelo porcino de estenosis coronaria inducida por IL-1 beta, se demostró que el tratamiento a largo plazo con el inhibidor de ROCK, fasudil, reducía progresivamente la estenosis coronaria, así como promovía una regresión del remodelado coronario constrictivo (Shimokawa, H. *et al.*, Cardiovascular Res., 51:169-177 (2001)).

50 Las investigaciones adicionales sugieren que un inhibidor de ROCK sería útil en el tratamiento de otras enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en un modelo de ictus en rata, se demostró que el fasudil reducía tanto la magnitud del infarto como el déficit neurológico (Toshima, Y., Stroke, 31:2245-2250 (2000)). Se demostró que el inhibidor de ROCK,

55 Y-27632, mejoraba la hipertrofia ventricular, la fibrosis y la función en un modelo de insuficiencia cardíaca congestiva de ratas sensibles a la sal Dahl (Kobayashi, N. *et al.*, Cardiovascular Res., 55:757-767 (2002)).

60 Otros estudios en animales o clínicos han implicado a ROCK en enfermedades adicionales, incluyendo el vasoespasmo coronario (Shimokawa, H. *et al.*, Cardiovasc. Res., 43:1029-1039 (1999)), el vasoespasmo cerebral (Sato, M. *et al.*, Circ. Res., 87:195-200 (2000)), lesión por isquemia/reperfusión (Yada, T. *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., 45:599-607 (2005)), la hipertensión pulmonar (Fukumoto, Y. *et al.*, Heart, 91:391-392 (2005)), la angina (Shimokawa, H. *et al.*, J. Cardiovasc. Pharmacol., 39:319-327 (2002)), la nefropatía (Satoh, S. *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 455:169-174 (2002)) y la disfunción eréctil (Gonzalez-Cadavid, N.F. *et al.*, Endocrine, 23:167-176 (2004)).

65 En otro estudio, se ha demostrado que la inhibición de la ruta de señalización RhoA/ROCK permite la formación de múltiples lamelipodios competidores que interrumpen la migración productiva de los monocitos (Worthy lake, R.A. *et*

al., J. Biol. Chem., 278:13578-13584 (2003)). También se ha informado que los inhibidores de molécula pequeña de Rho cinasa son capaces de inhibir la quimiotaxis mediada por MCP-1 *in vitro* (Iijima, H., Bioorg. Med. Chem., 15:1022-1033 (2007)). Debido a la dependencia de la migración de las células inmunitarias de la ruta de señalización RhoA/ROCK se podría prever que la inhibición de la Rho cinasa también sería beneficiosa para enfermedades tales como la artritis reumatoide, la psoriasis y la enfermedad intestinal inflamatoria.

Los estudios anteriores proporcionan pruebas de una conexión entre ROCK y enfermedades cardiovasculares incluyendo hipertensión, ateroesclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, vasoespasio coronario, vasoespasio cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar y angina de pecho, así como enfermedad renal y disfunción eréctil. Dado el efecto demostrado de ROCK sobre el músculo liso, los inhibidores de ROCK también pueden ser útiles en otras enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso, incluyendo asma y glaucoma (Shimokawa, H. et al., Arterioscler. Thromb. Vase. Biol., 25:1767-1775 (2005)). Además, la Rho-cinasa se ha indicado como una diana farmacológica para el tratamiento de diversas otras enfermedades, incluyendo la inflamación y la hiperreactividad de las vías respiratorias (Henry, P.J. et al., Pulm. Pharmacol Ther., 18:67-74 (2005)), el cáncer (Rattan, R. et al., J. Neurosci. Res., 83:243-255 (2006); Lepley, D. et al., Cancer Res., 65:3788-3795 (2005)), las enfermedades fibróticas (Jiang, C. et al., Int. J. Mol. Sci., 13:8293-8307 (2012); Zhou, L. et al., Am. J. Nephrol., 34:468-475 (2011)), así como trastornos neurológicos, tales como lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus y dolor neuropático (Mueller, B.K. et al., Nat. Rev. Drug Disc., 4:387-398 (2005); Sun, X. et al., J. Neuroimmunol., 180:126-134 (2006)).

Sigue habiendo una necesidad médica no satisfecha de nuevos fármacos para tratar la enfermedad cardiovascular. En la actualización de 2012 de las Estadísticas sobre Cardiopatías e Ictus de la Asociación Americana del Corazón (Circulation, 125:e2-e220 (2012)), se informó que las enfermedades cardiovasculares representaban el 32,8 % de todas las muertes en los Estados Unidos, representando la cardiopatía coronaria ~1 de cada 6 fallecimientos totales en los Estados Unidos. Contribuyendo a estos números, se descubrió que el ~33,5 % de la población adulta de los EE. UU era hipertensa y se estimó que en 2010 ~6,6 millones de adultos en EE. UU tendrían insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, a pesar de la cantidad de medicamentos disponibles para tratar las enfermedades cardiovasculares (CVD, por sus siglas en inglés), incluyendo diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de angiotensina y bloqueantes del canal de calcio, las CVD se mantienen poco controladas o resistentes a la medicación actual en muchos pacientes.

Hay muchos informes de inhibidores de ROCK en investigación (véanse, por ejemplo, los documentos US 2012/0122842 A1, US 2010/0041645 A1, US 2008/0161297 A1, y Hu, E. et al., Exp. Opin. Ther. Targets, 9:715-736 (2005)). Los informes también incluyen los documentos WO2014/113620, WO 2014/134388, WO 2014/134391, WO2015/002915, WO2015/002926, WO2016/010950, WO2016/028971, WO2016/112236 y WO2016/144936, todos los cuales están asignados al presente solicitante. Los documentos WO 2004/041813 y WO 2010/032875 divulgán derivados de tiazol y tiofeno disustituidos útiles como inhibidores de ROCK y compuestos de carboxamida heterocíclica. Sin embargo, el fasudil es el único inhibidor de ROCK comercializado en este momento. En Japón se aprobó una formulación i.v. para el tratamiento de vasoespasio cerebral. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de nuevos productos terapéuticos, incluyendo inhibidores de ROCK, para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades neurológicas, enfermedades renales, enfermedades fibróticas, asma bronquial, disfunción eréctil y glaucoma.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona nuevas fenilacetamidas, estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, que son útiles como inhibidores selectivos de Rho cinasas.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de afecciones asociadas a la actividad aberrante de ROCK.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de una afección asociada a la actividad aberrante de ROCK.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardiovascular o relacionada en un paciente que necesita dicho tratamiento. Los ejemplos de dichas enfermedades que pueden tratarse incluyen, por ejemplo,

hipertensión, ateroesclerosis, reestenosis, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, arteriopatía coronaria, arteriopatía periférica, vasoespasio coronario, vasoespasio cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, hipertensión pulmonar, angina de pecho, disfunción eréctil y enfermedad renal.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades que implican hiperreactividad del músculo liso incluyendo asma, disfunción eréctil y glaucoma, en un paciente que necesita dicho tratamiento.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención, como se ha descrito anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas, al menos parcialmente, por Rho cinasa, incluyendo enfermedades fibróticas, oncológicas, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, ictus, dolor neuropático, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal, en un paciente que necesita dicho tratamiento.

15 En aún otros aspectos, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos mencionados anteriormente, a procesos para preparar los compuestos e intermedios mencionados anteriormente usados en estos procesos.

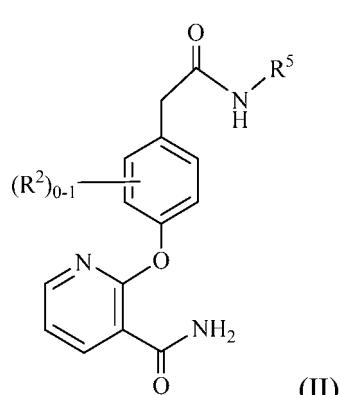
20 Los compuestos de la invención pueden usarse en solitario, en combinación con otros compuestos de la presente invención, o en combinación con uno o más, preferentemente de uno a dos agentes distintos.

Estas y otras características de la invención se expondrán ampliamente conforme continúe la divulgación.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II):



30 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

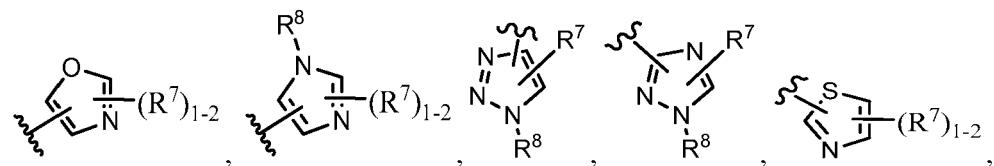
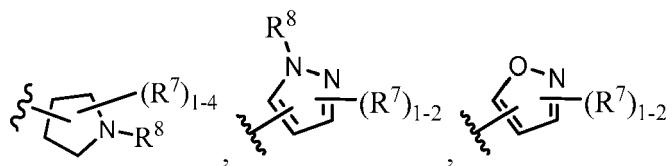
35 R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} .
 R^5 es un heterociclo de 4-15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-4 R⁷; R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C_{1-4}), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C_{1-4}), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C_{1-4}), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C_{1-4}), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C_{1-4}), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C_{1-4})₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C_{1-4}), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C_{1-4}), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C_{1-4}), -SO₂N(alquilo C_{1-4})₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C_{1-4}), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -(OCH₂)_n-carbociclo, -(OCH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , C(O)alquilo C_{1-4} , -(CH₂)_nC(O)NR^aR^a, C(O)O-alquilo, SO₂alquilo, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C_{1-4}), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -(OCH₂)_nheterociclo, -(OCH₂)₍₂₋₄₎NR^a-R^a, -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C_{1-4}), COCF₃,

CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos por 0-4 R^b; 5 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c; 10 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que 15 consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido por 0-2 R^d; R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

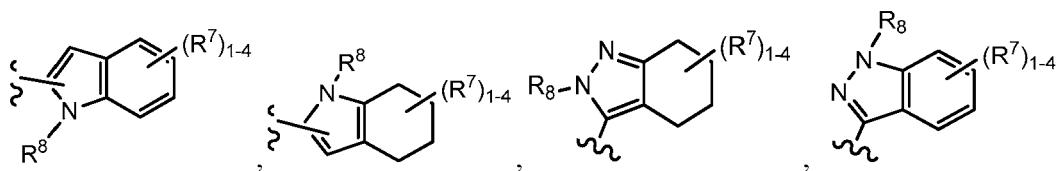
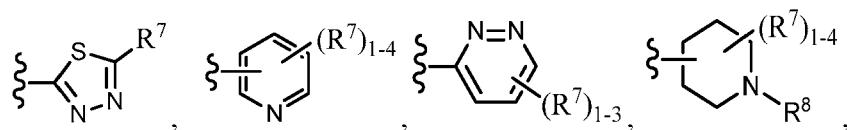
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

20 R² se selecciona independientemente entre F, Cl y Br;

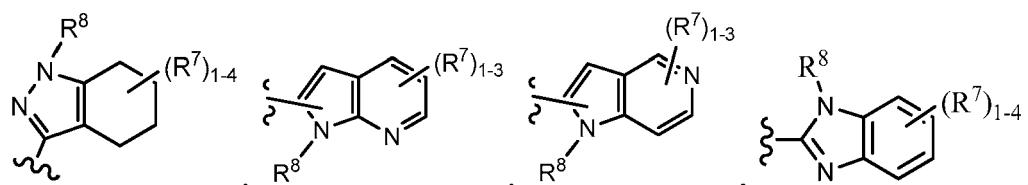
R⁵ se selecciona entre

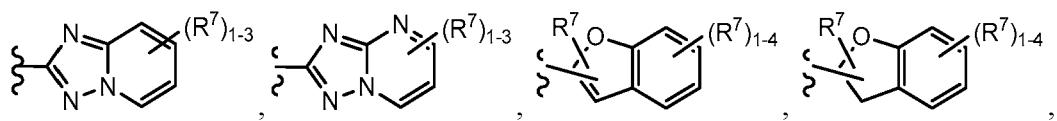
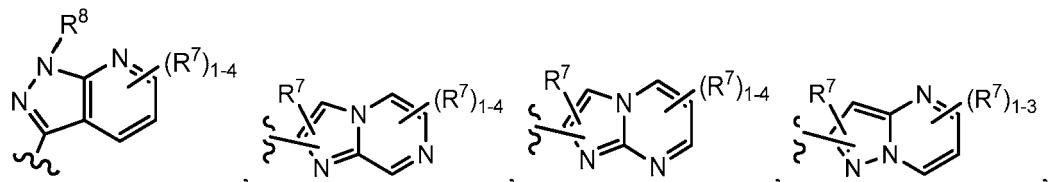
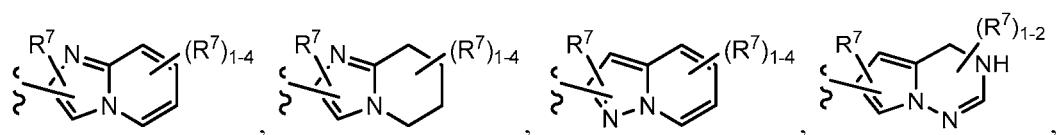


25

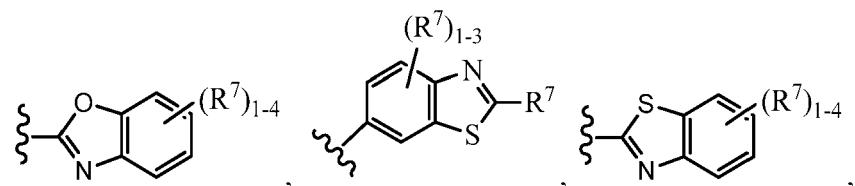
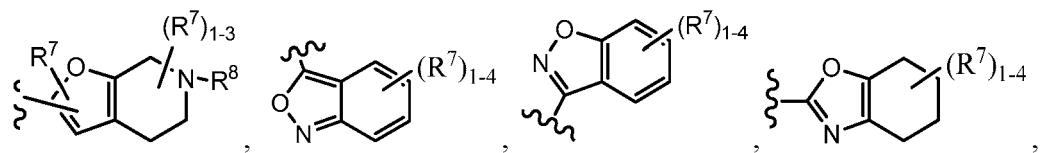


30

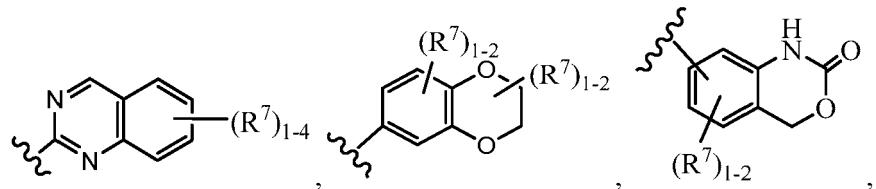
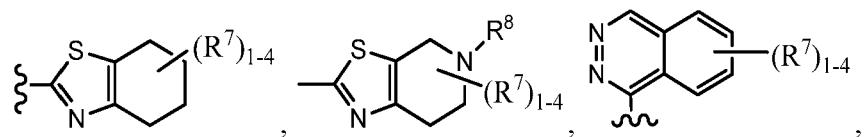


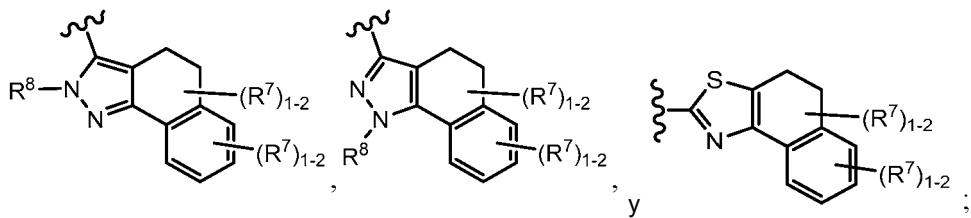


5



10





5 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

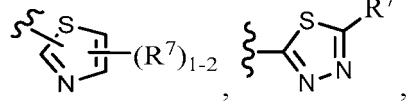
10 R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

15 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCONH₂, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NH₂, -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

20 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R² se selecciona independientemente entre F y Cl;

R⁵ se selecciona entre



25

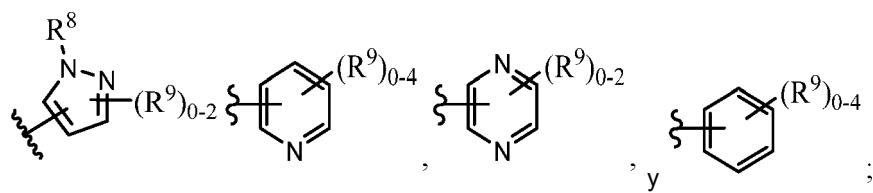
30 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un carbociclo y un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆;

35 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄) y CONH₂; y otras variables son como se han definido en la Fórmula (II) anterior.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (II) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

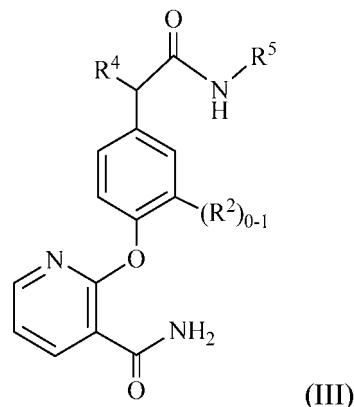
R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, Me, Et, OMe, OEt, OCH₂C(CH₂)₂OH,



R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄; y otras variables son como se definen en la Fórmula (II) anterior.

5

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III):



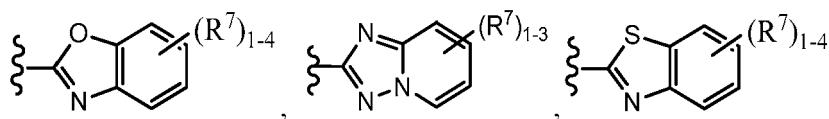
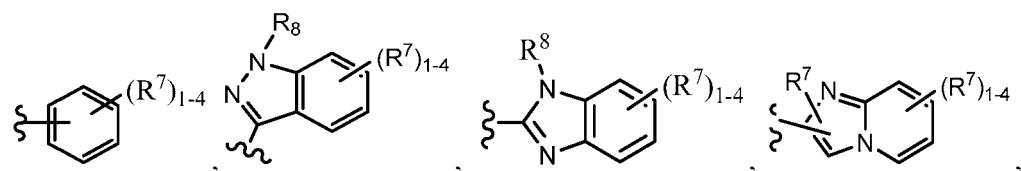
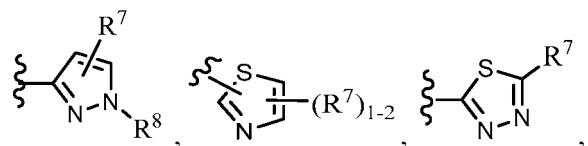
10 o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

R^2 se selecciona entre F, Cl, Br y Oalquilo C₁₋₄;

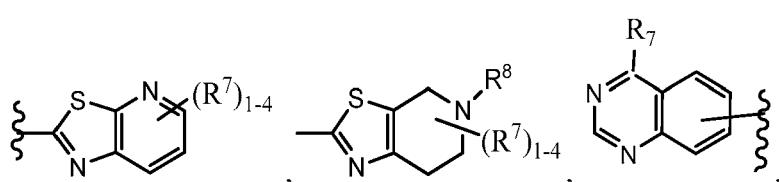
R^4 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^5 se selecciona entre

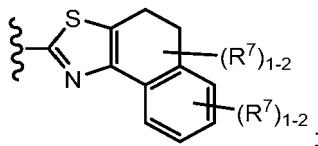
15



20



y



5 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, -SO₂alquilo C₁₋₄, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -CO-carbociclo, -CO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

10 R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, -(CH₂)_n-C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(O)O-alquilo, -(CH₂)_n-C(O)O-carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)O-heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂alquilo, -(CH₂)_n-SO₂carbociclo, -(CH₂)_n-SO₂heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dicho alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

15 como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

20 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_ncarbociclo, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)_nNR^aR^a, NR^aCO₂(alquilo C₁₋₄), S(O)_palquilo C₁₋₄, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-carbociclo, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dicho alquilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b; R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

25 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dicho alquilo, alquilen y heterociclo están sustituidos por 0-4 R^b;

30 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

35 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido por 0-2 R^d;

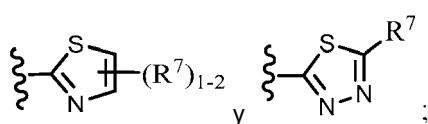
40 R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

45 n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y
p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

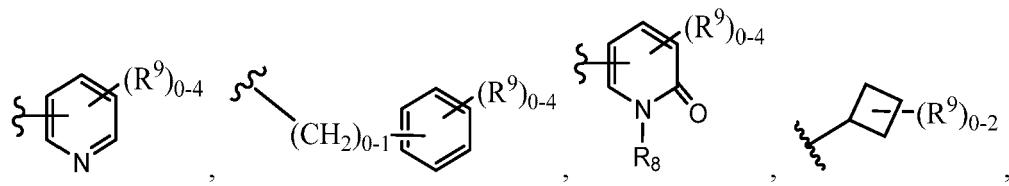
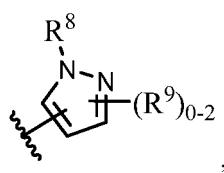
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

45 R² se selecciona entre F, Cl y OCH₃;

R⁵ se selecciona entre

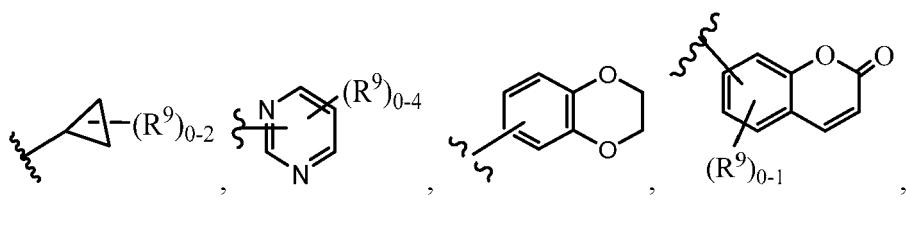


50 R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno,



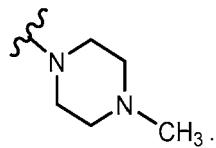
5

y



10

R^8 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con halógeno;
 R^9 se selecciona entre F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^b , alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, $NHCO_2$ (alquilo C₁₋₄), SO_2 alquilo C₁₋₃ y



15

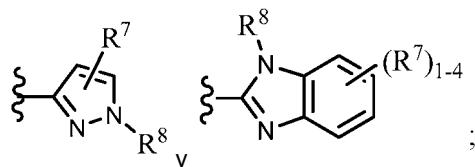
y

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

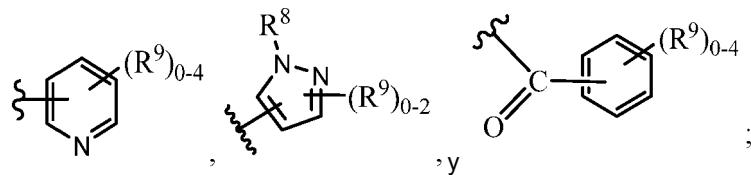
R^2 se selecciona independientemente entre F, Cl y OCH₃;

R^5 se selecciona entre



25

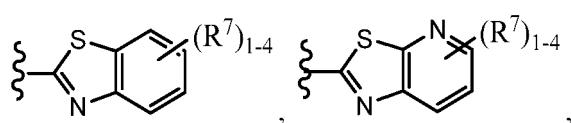
R^7 se selecciona entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^9 , alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^9 , CN, CO_2 alquilo C₁₋₄, $P(=O)(alquilo C_{1-3})_2$, SO_2 alquilo C₁₋₄,



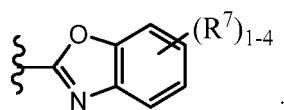
- 5 R^8 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹;
 R^9 se selecciona entre halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo; y
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

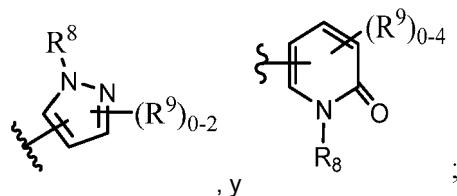
- 10 R^2 se selecciona independientemente entre F, Cl y OCH₃;
 R^5 se selecciona entre,



- 15 y



- 20 R^7 se selecciona entre H, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, CO₂alquilo C₁₋₄, CONH₂, P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, SO₂alquilo C₁₋₃,

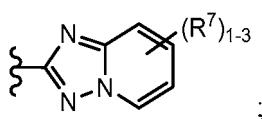


- 25 R^8 se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹;
 R^9 se selecciona entre halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo; y
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en donde

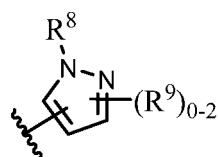
- R^2 se selecciona entre F, Cl y OCH₃;
 R^5 es

35



- R^7 se selecciona entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, CO₂alquilo C₁₋₄, CONH₂, P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, SO₂alquilo C₁₋₃ y

40

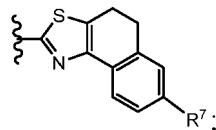


5 R⁸ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹ se selecciona entre halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo; y R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

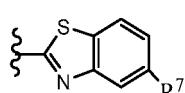
10 La invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención también incluye todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención se pueden tomar en combinación con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, se pretende que cualquier elemento (incluyendo definiciones individuales variables) de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales.

15 Por ejemplo, en una realización no limitante de Fórmula (II), R⁵ es

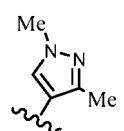


20 R⁷ se selecciona entre H y alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH.

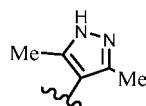
En otra realización no limitante de Fórmula (II), R⁵ es



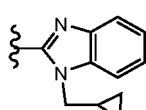
25 R⁷ se selecciona entre H y alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH



30 y

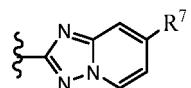


En otra realización no limitante de Fórmula (II), R⁵ es



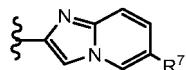
35

En otra realización no limitante de Fórmula (II), R⁵ es



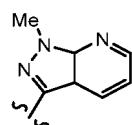
R⁷ se selecciona entre H y alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH.

- 5 En otra realización no limitante de Fórmula (II), R⁵ es

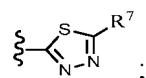


R⁷ se selecciona entre H y halógeno.

- 10 En otra realización no limitante de Fórmula (II), R⁵ es



- 15 En otra realización no limitante de Fórmula (II), R⁵ es

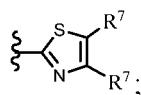


R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₄,

- 20 , : y ;

y R⁹ es halógeno.

- 25 En otra realización no limitante de Fórmula (III), R⁵ es

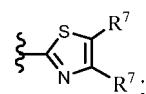


un R⁷ es

- 30 ;

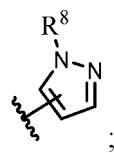
el otro es cicloalquilo C₃₋₆.

- 35 En otra realización no limitante de Fórmula (III), R⁵ es



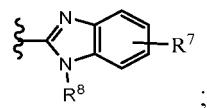
un R⁷ es CH₃, el otro es

- 40



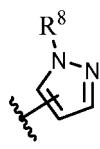
R⁸ es CH₃.

- 5 En otra realización no limitante de Fórmula (III), R⁵ es



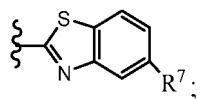
R⁷ se selecciona entre F, CF₃ y

10



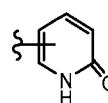
R⁸ se selecciona entre CH₃, CHF₂ y CH₂-ciclopropilo.

- 15 En otra realización no limitante de Fórmula (III), R⁵ es



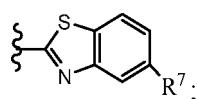
R⁷ es

20



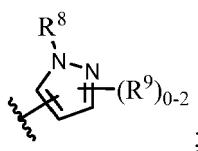
En otra realización no limitante de Fórmula (III), R⁵ es

25



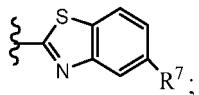
R⁷ es

30



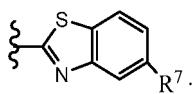
R⁸ se selecciona entre H, CH₃, CD₃ y CHF₂; R⁹ se selecciona entre CH₃, CF₃ y ciclopropilo.

En otra realización no limitante de Fórmula (III), R⁵ es



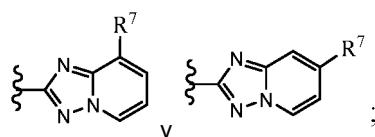
- 5 R⁷ es alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH.

En otra realización no limitante de Fórmula (III), R² se selecciona entre F y Cl R⁵ es

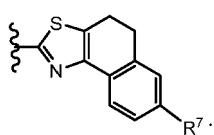


- 10 R⁷ es alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con OH.

En otra realización no limitante de Fórmula (III), R² se selecciona entre F, Cl y Br; R⁵ se selecciona entre



- 15 R⁷ es alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo.
- 20 En otra realización no limitante de Fórmula (III), R² es Cl; R⁵ es



- 25 R⁷ es alcoxi C₁₋₄.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquier subconjunto de la lista de compuestos ilustrados en la presente solicitud.
- 30 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 10 μM.
- 30 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 1 μM.
- En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 0,1 μM.
- 35 En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 0,05 μM.
- En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de ROCK ≤ 0,01 μM.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCIÓN

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.
- 45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato, de los mismos.
- En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un

transportador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de los mismos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para fabricar un compuesto de la presente invención.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para elaborar un compuesto de la presente invención.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de una afección asociada a la actividad aberrante de ROCK en un paciente que necesita dicho tratamiento y/o profilaxis. Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

20 Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

25 Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" incluyen el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, con el objetivo de reducir la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Las terapias "profilácticas" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un paciente que todavía no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como la prevención de una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar. En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

30 35 La presente invención puede realizarse de otras formas específicas. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se pretende que cualquier elemento de una realización se combine con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

40 III. QUÍMICA

A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos de los mismos cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique de otro modo, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas anulares y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos *cis* y *trans* (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y se pueden aislar en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios elaborados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del alcance de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

65 El término "estereoisómero" se refiere a isómeros de constitución idéntica que difieren en la disposición espacial de sus átomos. Los enantiómeros y diastereómeros son ejemplos de estereoisómeros. El término "enantiómero" se refiere

a uno de un par de especies moleculares que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. El término "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que no son imágenes especulares. El término "racemato" o la expresión "mezcla racémica" se refieren a una composición compuesta por cantidades equimolares de dos especies enantioméricas, en donde la composición está desprovista de actividad óptica.

- 5 Los símbolos "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Los descriptores isoméricos "R" y "S" se usan como se describe en el presente documento para indicar una o más configuraciones de átomos con respecto a una molécula central y se pretende que se usen como se define en la bibliografía (IUPAC Recommendations 1996, Pure and Applied Chemistry, 68:2193-2222 (1996)).
- 10 El término "quiral" se refiere a la característica estructural de una molécula que hace imposible que se superponga sobre su imagen especular. El término "homoquiral" se refiere a un estado de pureza enantiomérica. La expresión "actividad óptica" se refiere al grado en que una molécula homoquiral o una mezcla no racémica de moléculas quirales rota un plano de luz polarizada.
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" o "alquileno" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₁₀" o "alquilo C₁₋₁₀" (o alquileno), pretende incluir los grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ y C₁₀. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C_{1-C₆}" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido por al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquileno C₀", se pretende indicar un enlace directo.
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- "Alquenilo" o "alquenileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquenileno), pretende incluir los grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.
- "Alquinilo" o "alquinileno" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinileno), pretende incluir los grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.
- El término "alcoxi" o "alquilogli" se refiere a un grupo -O-alquilo. "Alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquilogli), pretende incluir los grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y t-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo, metil-S- y etil-S-.
- "Halo" o "halógeno" incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos por 1 o más átomos de flúor.
- "Haloalcoxi" o "haloalquilogli" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁ a C₆" o "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir los grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo, trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas anulares monocíclicos, bicíclicos o policíclicos. "Cicloalquilo C₃ a C₇" o "cicloalquilo C₃₋₇" pretenden incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo.
- Como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede estar saturado, parcialmente insaturado, insaturado o ser aromático.

Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]biciclooctano, [4.3.0]biciclononano, [4.4.0]biciclooctano (decalina), [2.2.2]biciclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]biciclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique de otro modo, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo e indanilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Un anillo puenteado se produce cuando uno o más átomos de carbono conectan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Cabe apreciar que un puente siempre convierte un anillo 10 monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste 15 en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico 20 son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Los grupos "arilo" se refieren a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o policíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo, naftilo y fenantranilo. Los restos de arilo se conocen bien y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13^a Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" 25 se refiere a fenilo y naftilo. A menos que se especifique de otro modo, "arilo", "arilo C₆ o C₁₀" o "arilo C₆₋₁₀" o "residuo aromático" pueden estar sin sustituir o sustituidos con de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

30 El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo, en donde dicho grupo fenilo puede estar opcionalmente sustituido por de 1 a 5 grupos, preferentemente de 1 a 3 grupos, OH, OCH₃, Cl, F, Br, I, CN, NO₂, NH₂, N(CH₃)H, N(CH₃)₂, CF₃, OCF₃, C(=O)CH₃, SCH₃, S(=O)CH₃, S(=O)₂CH₃, CH₃, CH₂CH₃, CO₂H y CO₂CH₃.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros, que está saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 40 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde 45 R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1. Cuando 50 se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

55 Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidinilo, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotifuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolnilo, indolizinilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilenodioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, 60 piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirimidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-*b*tiadiazinilo, 1,2,3-*b*tiadiazolilo, 1,2,4-*b*tiadiazolilo, 1,2,5-*b*tiadiazolilo, 1,3,4-*b*tiadiazolilo, tianthrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, 65 triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

- Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1*H*-indazolilo, benzofuranilo, benzotofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.
- 5 Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.
- 10 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema anular heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y que consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros el cual está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).
- 20 25 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo excede de 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea superior a 1.
- 30 35 40 45 50 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1*H*-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalinalo y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.
- Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en donde R es H u otro sustituyente, si se define). Opcionalmente, los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados (es decir, N \rightarrow O o S(O)_p, en donde p es 0, 1 o 2).
- Los anillos con puentes también están incluidos en la definición de heterociclo. Un anillo puenteado aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Cabe apreciar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.
- 55 60 65 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.
- Cuando se usa un anillo discontinuo dentro de una estructura anular, esto indica que la estructura anular puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.
- Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando un sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en restos aromáticos. Cuando se dice que un sistema anular (por ejemplo, carbocíclico o heterocíclico) está sustituido con un grupo carbonilo o un doble enlace, se pretende que el grupo carbonilo o doble enlace forme parte (es decir, esté dentro) del anillo. Los dobles enlaces de anillo, como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes del anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno). Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el nitrógeno mostrado como su derivado de N-óxido (N→O).

- 5 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido por 0-3 grupos R, a continuación, dicho grupo puede sustituirse opcionalmente por hasta tres grupos R y en cada caso, R se selecciona independientemente de la definición de R.
- 10 Además, solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.
- 15 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en donde se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente. Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.
- 20 En el presente documento la expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin producir demasiada toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable.
- 25 Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en donde el compuesto precursor se modifica elaborando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formadas, por ejemplo, a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, láctico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico.
- 30 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edición, Mack Publishing Company, Easton, PA (1990).
- 40 45 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el principio bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. Se conocen bien en la técnica diversas formas de profármacos. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:
- 50 a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
 c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
 d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988); y
 e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984).
- 55 60 65 Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para proporcionar los compuestos de fórmula I *perse*. Tales profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse la administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencílico C₁₋₆, 4-metoxibencílico, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloxyacetoximetilo o propioniloximetilo), alcoxicarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de las penicilinas y cefalosporinas. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (1994); Testa, B. *et al.*, *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

- 5 Se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ^2H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, en sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a uno o más átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C .
- 10 15 Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen una diversidad de usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial para unirse a proteínas o receptores diana o para obtener 20 imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

25 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. Se prefiere que los compuestos de la presente invención no contengan un grupo N-halo, $\text{S}(\text{O})_2\text{H}$ o $\text{S}(\text{O})\text{H}$.

30 35 El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En determinados casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

40 45 50 Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, " $^{\circ}\text{C}$ " para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, " μl " para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "MPa (psi)" para megapascales (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat." o "saturado" para saturado, "PM" para peso molecular, "p.f." para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "MS" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alto rendimiento, "HRMS" para espectrometría de masas de alto rendimiento, "LCMS" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alto rendimiento, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, " $^{\text{n}}\text{Oe}$ " para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, " ^1H " para protón, " δ " para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzio y "d", " β ", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por un experto en la técnica.

Me	Metilo
Et	Etílo
Pr	Propilo
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
Bu	Butilo
<i>i</i> -Bu	Isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Ph	Fenilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
AcOH u HOAc	ácido acético
AlCl ₃	cloruro de aluminio
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro

BCl ₃	tricloruro de boro
BEMP	2- <i>terc</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Boc ₂ O	Dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
reactivo de Burgess	1-metoxi-N-trietilammoniosulfonil-metanimidato
CBz	Carbobenciloxy
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CH ₃ CN o CAN	Acetonitrilo
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CHCl ₃	Cloroformo
mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
Cu(OAc) ₂	acetato de cobre (II)
Cy ₂ NMe	N-ciclohexil-N-metilciclohexanamina
DBU	1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEA	dietilamina
Dess-Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-beniziodoxol-3-(1H)-ona
DIC o DIPCDI	diisopropilcarbodiimida
DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
base de Hunig,	4-dimetilaminopiridina
DMAP	
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ADNc	ADN complementario
Dppp	(<i>R</i>)-(+)-1,2-bis(difenilfosfino)propano
DuPhos	(+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDCI	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
(S,S)-	trifluorometanosulfonato de (+)-1,2-bis((2S,5S)-2,5-dietilfosfolano)benceno(1,5-
EtDuPhosRh(I)	ciclooctadieno)radio (I)
Et ₃ N o TEA	trietilamina
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
EtOH	Etanol
precatalizador G3	catalizador Buchwald G3 (3 ^a gen.)
GMF	filtro de microfibra de vidrio
Grubbs (II)	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triclohexilfosfina)rutenio
HCl	ácido clorhídrico
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico
Hex	Hexano
HOBT o HOBT	1-hidroxibenzotriazol
H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
KOAc	acetato potásico
K ₃ PO ₄	fosfato potásico
LAH	hidruro de litio y aluminio
LG	grupo saliente
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NaCl	cloruro sódico

NaH	hidruro sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
Na ₃ CO ₃	carbonato sódico
NaOH	hidróxido de sodio
Na ₂ SO ₃	sulfito de sodio
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida
NH ₃	Amoniaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OH	hidróxido de amonio
OTf	triflato o trifluorometanosulfonato
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II)
Ph ₃ PCl ₂	dicloruro de trifenilfosfina
PG	grupo protector
POCl ₃	oxicloruro de fósforo
i-PrOH o IPA	isopropanol
PS	poliestireno
SEM-Cl	cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo
SiO ₂	óxido de sílice
SnCl ₂	cloruro de estaño (II)
TBAI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMSCHN ₂	trimetilsilildiazometano
T3P	anhídrido de ácido propanofosfónico
Tris	tris(hidroximetil)aminometano

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica.

5 IV. BIOLOGÍA

Ensayos *in vitro*

- 10 La eficacia de los compuestos de la presente invención como inhibidores de ROCK puede determinarse en un ensayo de 30 μ l que contiene HEPES 20 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, Brij-35 al 0,015 %, DTT 4 mM, ATP 5 μ M y sustrato peptídico 1,5 μ M (FITC-AHA-AKRRRLSSLRA-OH) (SEQ ID No. 1). Los compuestos se disolvieron en DMSO de forma que la concentración final de DMSO era <2 % y la reacción comenzó con variantes de Rho cinasa. Después de la incubación, la reacción finalizó mediante la adición de EDTA y los péptidos fosforilados y no fosforilados se separaron usando un Lector LABCHIP® 3000 (Caliper Life Sciences). Los controles consistieron en ensayos que no contenían compuesto y los fondos consistieron en ensayos que contenían enzima y sustrato pero tenían EDTA desde el inicio de la reacción para inhibir la actividad cinasa. Los compuestos se analizaron en un formato de respuesta a la dosis y la inhibición de la actividad cinasa se calculó a cada concentración del compuesto. Los datos de inhibición se ajustaron usando un programa de ajuste de curvas para determinar la Cl₅₀; es decir, la concentración de compuesto necesaria para inhibir el 50 % de la actividad de cinasa.
- 15
- 20 Los ejemplos representativos se probaron en el ensayo de ROCK descrito anteriormente y se encontró que tenían actividad inhibidora de ROCK. Se observó un intervalo de actividad inhibitoria de ROCK (valores Cl₅₀) de \leq 50 μ M (50000 nM). La tabla A a continuación enumera los valores de Cl₅₀ de ROCK medidos para los siguientes ejemplos.

25

Tabla A

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ de ROCK2 (nM)
001	10
002	35
003	20

ES 2 951 212 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ de ROCK2 (nM)
004	3
005	10
006	18
007	14
008	7
009	35
010	159
011	150
012	38
013	21
014	96
015	31
016	87
017	404
018	245
019	49
020	106
021	53
022	41
023	4
024	8
025	23
026	8
027	5
028	30
029	9
030	8
031	8
032	89
033	7
034	8
035	10
036	48
037	34
038	30
039	183
040	99
041	175
042	471
043	69,6
044	24
045	21
046	22
047	84
048	112
049	194
050	175
051	145
052	177
053	21
054	364
055	1111
056	1086
057	186
058	419
059	98
060	87
061	506
062	863

ES 2 951 212 T3

(continuación)

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ de ROCK2 (nM)
063	339
064	423
065	109
066	830
067	89
068	600
069	558
070	57
071	621
072	147
073	244
074	1104
075	534
076	332
077	42
078	96
079	181
080	15
081	59
082	6
083	106
084	947
085	176
086	137
087	47
088	126
-089	14
090	419
091	874
092	361
093	213
094	15
095	113
096	110
097	336
098	31
099	583
100	191
101	261
102	12
103	17
104	7
105	15
106	262
107	29
108	40
109	74
110	36
111	37
112	6
113	58
114	162
115	8
116	8
117	139
118	650
119	6
120	23
121	45
122	97

(continuación)

N.º de ejemplo	Cl ₅₀ de ROCK2 (nM)
123	18
124	68,5
125	12
126	82
127	127
128	301
129	69
130	23
131	129
132	129
133	198
134	44
135	25
136	11
137	13
138	39
139	25
140	93
141	34
142	72
143	6
144	5
145	132,6
146	132
147	1390
148	147
149	1234
150	465
151	44
152	55
153	218
154	42
155	1928
156	3456
157	804
158	1722
159	2176
160	39
161	16
162	47
163	16
164	12
165	26
166	24
167	25
168	18
169	13
170	31
171	3
172	7
173	8
174	10
175	44
176	16
177	7
178	14

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de dosificación orales como comprimidos,

cápsulas (casa una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. También pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica. Se pueden administrar en solitario, pero generalmente se administrarán con un transportador farmacéutico seleccionado sobre la base de la vía de administración elegida y la práctica farmacéutica convencional.

La expresión "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un transportador farmacéuticamente aceptable adicional. Un "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para el suministro de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Los transportadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores incluidos dentro del alcance de los expertos en la técnica. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del agente activo que se formule; el paciente al que ha de administrarse la composición que contiene el agente; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica a la que se dirigen. Los transportadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como una diversidad de formas de dosificación sólidas o semisólidas. Dichos transportadores pueden incluir varios ingredientes y aditivos diferentes además del agente activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del agente activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de transportadores farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en una diversidad de fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a edición (1990).

El régimen de dosificación de los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, el estado de salud, la condición médica y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado. Un médico o un veterinario puede determinar y prescribir la cantidad eficaz del fármaco que es necesaria para prevenir, contrarrestar o detener la evolución del trastorno.

A modo de orientación general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, y mucho más preferentemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/kg/día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intramuscular o subcutánea). Cuando se administra por vía intravenosa o intraarterial, la dosis se puede proporcionar de manera continua o intermitente. Además, la formulación puede desarrollarse para el suministro intramuscular y subcutáneo que garantice una liberación gradual del principio farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando parches cutáneos transdérmicos. Cuando se administra en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Los compuestos se administran típicamente mezclados con diluyentes, excipientes o transportadores farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como transportadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes y conformes con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, vehículo inerte, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; para la administración oral en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier transportador inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se deseé o sea necesario, se pueden incorporar también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los

lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desengranadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 10 Los compuestos de la presente invención también pueden acoplarse a polímeros solubles como transportadores farmacéuticos que pueden marcarse como diana. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspertamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido por restos palmitoílico. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.
- 15 Las formas de dosificación (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos de principio activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.
- 20 Las cápsulas de gelatina pueden contener el principio activo y transportadores en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos compactados pueden recubrirse con azúcar o con una película para ocultar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden tener un recubrimiento entérico para la desintegración selectiva en el tubo digestivo.
- 25 Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente.
- 30 Las formas de la presente invención que se administran en agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son portadores adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como, bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, en solitario o en combinación, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil o propilparabeno y clorobutanol.
- 35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente se puede administrar al mismo tiempo o de manera secuencial en cualquier orden en distintos momentos en el tiempo. Por lo tanto, cada componente se puede administrar por separado pero lo suficientemente cerca en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado.
- 40 Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones o compuestos de referencia, por ejemplo, como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican la inhibición de ROCK. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica ROCK. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como referencia en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se estaría realizando de manera apropiada y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para probar su eficacia.
- 45 La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se pretende que el artículo de fabricación incluya, pero sin limitación, kits y paquetes. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica ubicada dentro del primer recipiente, en donde la composición, comprende: un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento de un trastorno cardiovascular y/o inflamatorio (como se ha definido previamente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido previamente) con un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno

cardiovascular y/o inflamatorio. El artículo de fabricación puede comprender, además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Situado dentro del primer y segundo recipientes significa que el recipiente respectivo contiene el artículo dentro de sus límites.

- 5 El primer recipiente es un receptáculo usado para contener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricación, almacenamiento, envío y/o venta individual/a granel. Se pretende que el primer recipiente guarde una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo para una preparación en crema) o cualquier otro recipiente usado para fabricar, contener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

10 El segundo recipiente es uno que se utiliza para contener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido al exterior del primer recipiente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión o puede estar dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, se prefiere que el prospecto esté unido físicamente mediante cinta adhesiva, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin estar unido físicamente.

15

20 El prospecto es un rótulo, una etiqueta, un marcador, etc. que enumera información relacionada con la composición farmacéutica localizada en el primer recipiente. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto describe específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartulina, lámina, papel o plástico adhesivo, etc.) en el que se ha plasmado (por ejemplo, impreso o aplicado) la información deseada.

25

30 Otras características de la invención serán obvias en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones de ejemplo que se ofrecen para ilustrar la invención y que no pretenden limitarla. Los siguientes ejemplos se han preparado, aislado y caracterizado usando los métodos desvelados en el presente documento.

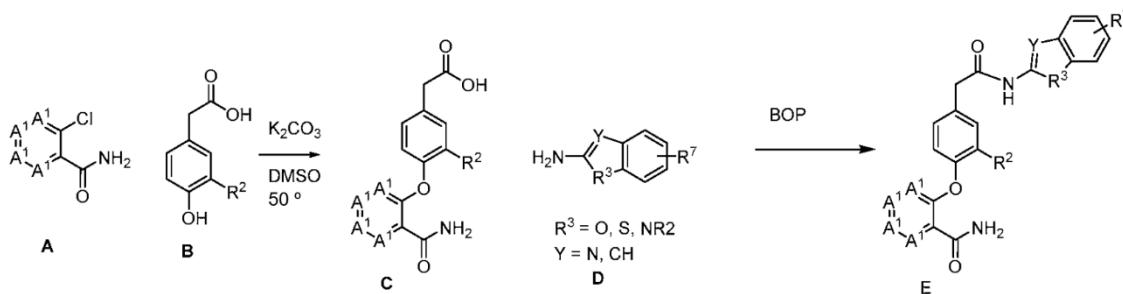
VI. SÍNTESIS GENERAL QUE INCLUYE ESQUEMAS

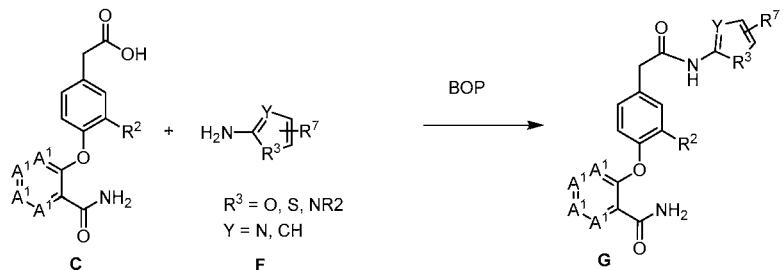
- 35 Los ejemplos de compuestos de la presente invención preparados por los métodos descritos en los esquemas generales se dan en las secciones de intermedios y ejemplos expuestas en lo sucesivo en el presente documento. La preparación de ejemplos homoquirales puede realizarse por técnicas conocidas por un experto en la técnica. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos homoquirales mediante separación de productos racémicos por HPLC preparativa de fase quiral. Como alternativa, los compuestos de ejemplo pueden prepararse mediante métodos conocidos para dar productos enantioméricamente enriquecidos. Estos incluyen, pero sin limitación, la incorporación de funcionalidades auxiliares quirales a intermedios racémicos que sirven para controlar la diastereoselectividad de las transformaciones, proporcionando productos enantioenriquecidos tras la escisión del auxiliar quiral.

40

45 También se reconocerá que otra consideración principal al planear cualquier ruta sintética en este campo es la elección juiciosa del grupo protector usado para la protección de grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en la presente invención. Un informe autorizado que describe las muchas alternativas al médico capacitado es Greene *et al.*, (Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a Edición, Wiley-Interscience (2006)).

50 Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante desplazamiento del haluro de arilo o heteroarilo (**A**) mediante un ácido 2-(4-hidroxifenil)acético (**B**) seguido de acoplamiento estándar de ácido 2-(4-((3-carbamolpiridin-2-il)oxi)fenil)acético (**C**) con aminas bicíclicas o monocíclicas-heterocíclicas (**D** o **F**) usando dichos agentes de acoplamiento como BOP. Las amidas (**E** o **G**) con sustituyentes halógeno en R7 también se pueden elaborar mediante metodologías de acoplamiento cruzado de Suzuki conocidas en la materia.





La purificación de intermedios y productos finales se realizó por cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO_2 precargados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc , DCM y MeOH a menos que se indique de otro modo. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, CH_3CN al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, CH_3CN al 90 %, TFA al 0,1 %, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (agua al 98 %, CH_3CN al 2 %, TFA al 0,05 %) y Disolvente B (CH_3CN al 98 %, agua al 2 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm) (o) Sunfire Prep C18 OBD 5u 30x100 mm, 25 min de gradiente de B al 0-100 %. A = 90:10:0,1 de $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA}$. B = $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ 90:10:0,1.

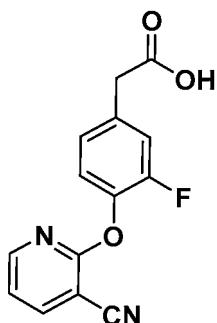
A menos que se indique de otro modo, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica de fase inversa.

15 Método A: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min.

20 Método B: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μm ; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, a continuación un mantenimiento de 0,75 minutos al 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min.

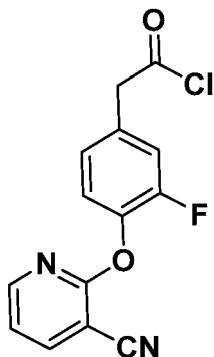
25 Método C SunFire (4,6 x 150 mm) (gradiente de 15 min 95:5 $\text{H}_2\text{O}/\text{acetonitrilo}$ a 95:5 de acetonitrilo/ $\text{H}_2\text{O-TFA}$ al 0,05 %).

Intermedio 1. Ácido 2-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acético



30 A 2-cloronicotinonitrilo (0,489 g, 3,53 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadió ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético (0,6 g, 4 mmol) y K_2CO_3 (1,072 g, 7,760 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar (0,9 g, 90 % de rendimiento) del intermedio 1 en forma de un sólido de color castaño. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (dd, $J = 5,0, 1,9$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 7,7, 2,0$ Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,23-7,10 (m, 1H), 3,70 (s, 2H). LCMS m/z = 273.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 2. Cloruro de 2-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetilo



5 A una suspensión del intermedio 1 (1.6 g, 5.9 mmol) en DCE (11.7 ml) se le añadió SOCl_2 (4,29 ml, 58,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La mezcla de reacción se hizo transparente y se agitó durante 1 h. La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó el cloruro de 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetilo (1,71 g, 100 %) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z = 286,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ para el éster metílico.

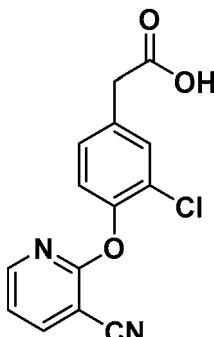
Intermedio 3. Ácido 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético, HCl.



10

10 El ácido 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético, HCl (14,7 g, 99 % de rendimiento), un sólido de color pardo; se preparó según se describe para el intermedio 1, sustituyendo el ácido 2-(4-hidroxifenil)acético por ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s a, 1H), 8,88-8,18 (m, 2H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,23-7,15 (m, 2H), 2,63 (s, 2H). LCMS m/z = 255,1 ($\text{M}+\text{H}$).⁺

Intermedio 4. Ácido 2-(3-cloro-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético

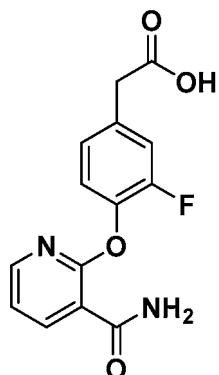


20

20 Se preparó ácido 2-(3-cloro-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético (1,5 g, 97 % de rendimiento) se preparó según se describe para el intermedio 1, sustituyendo ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético por ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35-8,20 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,32-7,21 (m, 2H), 3,70 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z : 289-290,9 ($\text{M}+\text{H}$).⁺

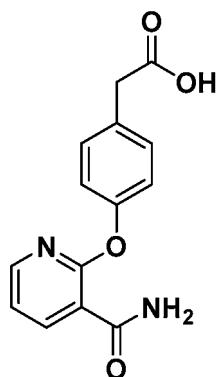
25

Intermedio 5. Ácido 2-(4-((3-carbamoipiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acético, HCl



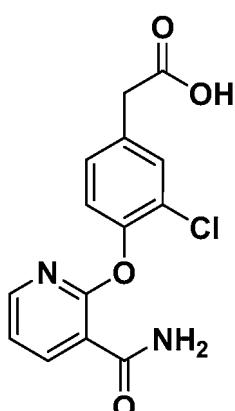
El intermedio 1 (3 g, 10 mmol) se disolvió en DMSO (55,1 ml), después se añadió K_2CO_3 (6,09 g, 44,1 mmol). La mezcla de reacción se enfrió ligeramente en un baño de agua (no DMSO congelado). A la mezcla de reacción se le añadió peróxido de hidrógeno (ac. al 30 % en peso) (11,26 ml, 110,0 mmol) gota a gota durante 5 min (ligera exotermia) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 72 h, se añadió cuidadosamente HCl conc. y el sólido de color blanco resultante se filtró, se lavó con exceso de agua y se secó al vacío para proporcionar (2,86 g, 79,0 % de rendimiento) el intermedio 5. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,46 (s a, 1H), 8,47-8,09 (m, 2H), 7,81 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40-7,23 (m, 3H), 7,16 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H). LCMS m/z = 291,1 (M+H).⁺

Intermedio 6. Ácido 2-(4-((3-carbamoylpiridin-2-il)oxi)fenil)acético, HCl



Ácido 2-(4-((3-carbamoylpiridin-2-il)oxi)fenil)acético, HCl (1,3 g, 87 % de rendimiento), un sólido de color amarillo claro, se preparó de una manera similar a la del intermedio 5. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26-8,11 (m, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 7,16-7,05 (m, 2H), 3,48-3,32 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 2H). LCMS m/z = 273,1 (M+H).⁺

Intermedio 7 Ácido 2-(3-cloro-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético, HCl

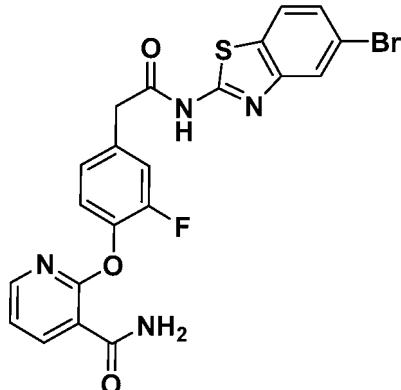


Ácido 2-(3-cloro-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético, HCl (0,45 g, 100 % de rendimiento), un sólido de color blanco, se preparó según se describe para el intermedio 5, sustituyendo el ácido 2-(3-cloro-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético por ácido 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acético. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,48

(s a, 1H), 8,40-8,03 (m, 2H), 7,97-7,69 (m, 2H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44-6,89 (m, 3H), 3,32 (s, 2H). LCMS m/z : 306,9 (M+H).⁺

Intermedio 8. 2-(4-((5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida, HCl

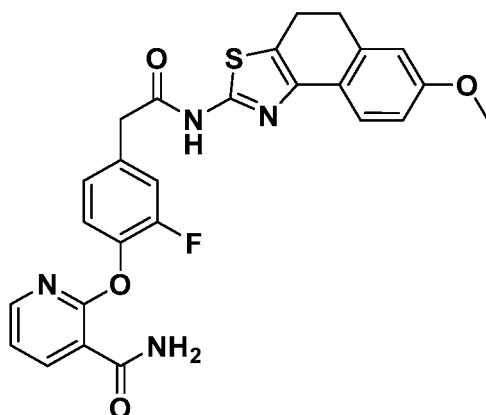
5



Etapa 1. A una suspensión del intermedio 1 (0,35 g, 1,3 mmol) en DCE (4 ml) se le añadió SOCl_2 (0,925 ml, 12,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La reacción se hizo transparente y se agitó durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y al sólido resultante se le añadió 5-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (0,32 g, 1,4 mmol), THF (3 ml) y DIEA (0,66 ml, 3,8 mmol). Después de 24 h, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con DCM/acetato de etilo al 0-100 % para proporcionar (0,385 g, 62,9 % de rendimiento) *N*-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamida en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s a, 1H), 8,34 (dd, J = 4,8, 2,0 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,7, 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,36 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,28-7,14 (m, 2H), 3,92 (s, 2H). LCMS m/z = 484,9 (M+H).⁺

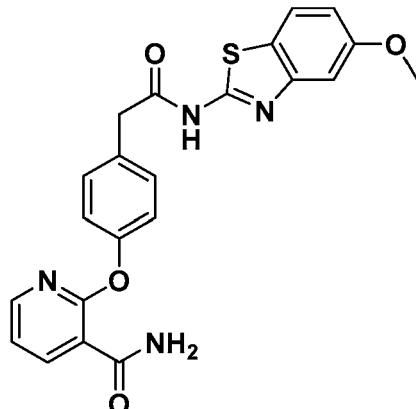
Etapa 2. Se disolvió *N*-(5-bromobenzo[d]tiazol-2-il)-2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamida (0,38 g, 0,78 mmol) en DMSO (3,93 ml), después se añadió K_2CO_3 (0,435 g, 3,14 mmol). La mezcla de reacción se enfrió ligeramente en un baño de agua y se añadió peróxido de hidrógeno al 30 % (0,80 ml, 7,9 mmol) gota a gota durante 5 min (exotermia ligera) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl y el sólido resultante se filtró y se secó al vacío para proporcionar (0,45 g, 106 % de rendimiento) del intermedio 8 en forma de un sólido de color castaño. RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,82 (s a, 1H), 8,29-8,14 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 5,2, 3,2 Hz, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 7,4, 5,0 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H). LCMS m/z = 500,9-501,9 (M+H).⁺

Ejemplo 1. 2-(2-fluoro-4-(2-((7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida



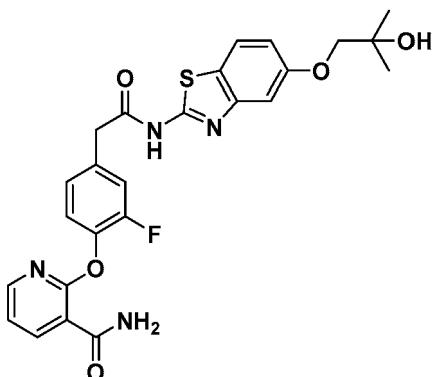
30

En un vial, a una mezcla de intermedio 5 (0,02 g, 0,07 mmol), 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2- amina (0,02 g, 0,07 mmol) se le añadió BOP (0,030 g, 0,069 mmol), DMF (0,3 ml) y DIEA (0,060 ml, 0,35 mmol). Después de 72 h, la mezcla de reacción se filtró y se sometió a purificación por HPLC de fase inversa para proporcionar el Ejemplo 1 (4,4 mg, 9,9 %). RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34-8,04 (m, 2H), 7,85-7,81 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,29 (m, 2H), 7,27-7,12 (m, 2H), 6,91-6,79 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,33 (s a, 1H), 3,02-2,93 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 2H), 3,77 (s, 3H). LCMS m/z = 505,0 (M+H)⁺; pureza por HPLC > 96 % con un tiempo de retención de 1,81 min. [Método A]

Ejemplo 2. 2-(4-(2-((5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida

- 5 A una mezcla de intermedio **6** (20 mg, 0,065 mmol), 5-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (11,68 mg, 0,06500 mmol), se le añadió DMF (0,3 ml), una solución en DMF (0,5 ml) que contenía BOP (28,7 mg, 0,0650 mmol) y DIEA (0,057 ml, 0,32 mmol) se añadieron. Después de 24 h, la mezcla de reacción se filtró y se sometió a purificación mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el ejemplo 2 (1,6 mg, 4,2 % de rendimiento), RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,58 (s a, 1H), 8,29-8,00 (m, 2H), 7,82 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,40 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (dd a, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,16 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 6,94 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H) 3,82 (s, 3H). LCMS m/z = 434,9 (M+H)⁺; pureza por HPLC > 94 % con un tiempo de retención de 1,52 min. [Método B]
- 10

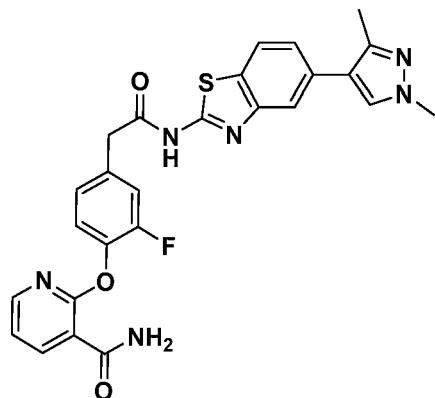
15 **Ejemplo 3. 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida**



- 20 *Etapa 1.* Se suspendió 2-aminobenzo[d]tiazol-5-ol (0,066 g, 0,40 mmol) en MeCN (4,5 ml), después se añadieron 2,2-dimetiloxirano (0,35 ml, 4,0 mmol), K₂CO₃ (0,220 g, 1,59 mmol) y agua (0,300 ml). La mezcla de reacción se agitó con radiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/MeOH 0-15 % como eluyentes para proporcionar (73 mg, 77 % de rendimiento) 1-((2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 1,41-1,37 (m, 6H). LCMS m/z = 238,9 (M+H)⁺
- 25

- 30 *Etapa 2.* En un vial, al intermedio **5** (12,18 mg, 0,04200 mmol) y 1-((2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (10 mg, 0,042 mmol) se le añadió DMF (0,3 ml), BOP (18,56 mg, 0,04200 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró y se sometió a purificación mediante HPLC de fase inversa para proporcionar el ejemplo 3 (1,5 mg, 5,4 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30-8,11 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,79 (d a, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47-7,30 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 3H), 6,93 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,83 (s a, 1H), 1,23 (s, 6H). LCMS m/z = 511,0 (M+H)⁺; pureza por HPLC > 94 % con un tiempo de retención de 1,45 min. [Método B]

35 **Ejemplo 4. 2-(4-(2-((5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida**

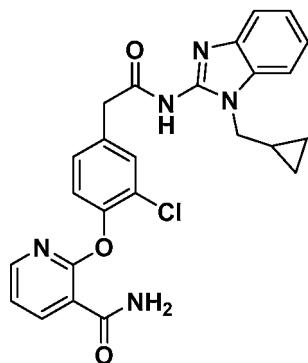


5 A un vial se le añadió el intermedio **8** (25 mg, 0,050 mmol), 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-
 1*H*-pirazol (16,61 mg, 0,07500 mmol), fosfato potásico tribásico 3 M (83 μ l, 0,25 mmol) y DMF (1,5 ml). La mezcla de
 reacción se desgasificó con N₂ y se le añadió cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-
 bifenil-2-il)paladio (II) (3,92 mg, 4,99 μ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C. Después de 1 h, la mezcla de
 reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y se sometió a purificación mediante HPLC de fase inversa
 para proporcionar el ejemplo 4 (4,4 mg, 14 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d a, *J* = 7,5 Hz,
 1H), 8,20-8,16 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,37 (t a, *J* =
 10 8,2 Hz, 3H), 7,25 (dd a, *J* = 7,3, 4,4 Hz, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,02 (m, 1H). LCMS m/z = 517,1
 (M+H).⁺ Pureza por HPLC > 98 % con un tiempo de retención de 1,41 min. [Método B]

Los ejemplos 5 y 6 se prepararon como se ha descrito siguiendo el procedimiento general para el ejemplo 4.

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
6		2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,65 (s a, 1H), 8,22 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,51 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,30-7,17 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (s, 2H)	571,1	1,89 Método A

Ejemplo 7. 2-(2-cloro-4-(2-((1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida

5

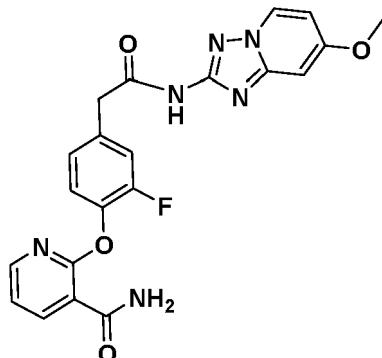
Etapa 1. A N1-(ciclopropilmetil)bencen-1,2-diamina (0,18 g, 1,1 mmol) disponible en el mercado en MeOH (4 ml)/H₂O (1 ml) se le añadió bromuro clínico (0,17 g, 1,7 mmol). Después de agitar durante 24 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se trató con NH₄OH conc. El sólido precipitado se recogió y se secó al vacío para proporcionar 1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (0,138 g, 66,4 % de rendimiento) en forma de un sólido de color rojo/pardo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17 (dt, J=7,6, 0,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97-6,84 (m, 2H), 6,34 (s, 2H), 3,91 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73-2,54 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 1H), 0,50-0,37 (m, 4H). LCMS m/z = 188,1 (M+H).⁺

10

El ejemplo 7 se preparó mediante un acoplamiento de BOP del producto de la etapa 1 y el intermedio 7 (9,6 mg, 32,8 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48-8,04 (m, 2H), 7,96-7,74 (m, 2H), 7,66-7,48 (m, 3H), 7,34 (d a, J = 16,9 Hz, 2H), 7,30-6,85 (m, 3H), 4,00 (s a, 2H), 3,69 (s a, 2H), 1,23 (s a, 2H), 0,43 (s a, 4H). LCMS m/z = 476,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC > 92 % con un tiempo de retención de 1,38 min. [Método B]

5

Ejemplo 8. 2-(2-fluoro-4-(2-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida



10

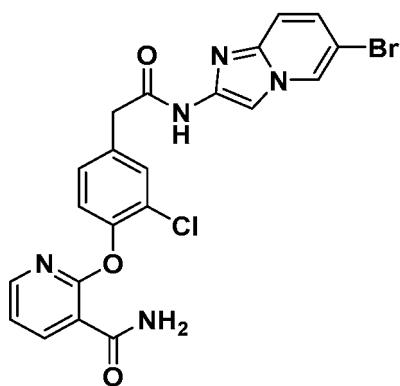
Etapa 1. Al intermedio 2 (0,25 g, 0,86 mmol) y 7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,14 g, 0,86 mmol) se le añadió THF (3 ml) y piridina (0,21 ml, 2,6 mmol). Después de 24 h, los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/EtOAc al 0-100 %, después DCM/10 %MeOH para proporcionar 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)-N-(7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)acetamida (35 mg, 9,7 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,38-8,28 (m, 2H), 8,27-8,17 (m, 2H), 7,34-7,18 (m, 5H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,34 (s, 3H). LCMS m/z = 419,0 (M+H).⁺

15

Ejemplo 8. El producto de la etapa 1 se hidrolizó según se describe para el intermedio 5 seguido de purificación mediante HPLC de fase inversa (14 mg, 28,9 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s a, 1H), 8,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,30-8,15 (m, 2H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,80-7,71 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88-3,67 (m, 2H). LCMS m/z = 436,9 (M+H).⁺ Pureza por HPLC > 95 % con un tiempo de retención de 6,07 min. [Método C]

25

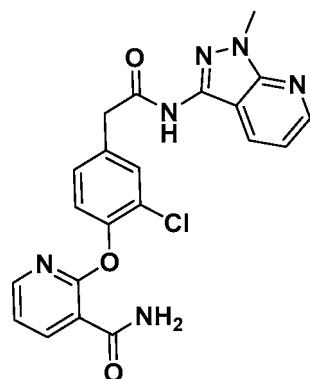
Ejemplo 9. 2-(4-(2-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-clorofenoxy)nicotinamida



El ejemplo 9 se preparó mediante un acoplamiento de BOP, según se describe en el ejemplo 1, del intermedio 7 y 6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-amina, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el producto deseado (2,6 mg, 1,1 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,89 (s a, 1H), 8,21 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 8,19-8,13 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H). LCMS m/z = 500-501,9 (M+H).⁺ Pureza por HPLC > 95 % con un tiempo de retención de 1,20 min. [Método B]

35

Ejemplo 10. 2-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida



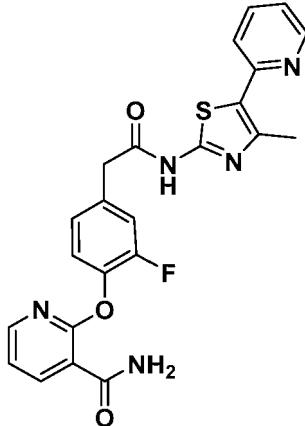
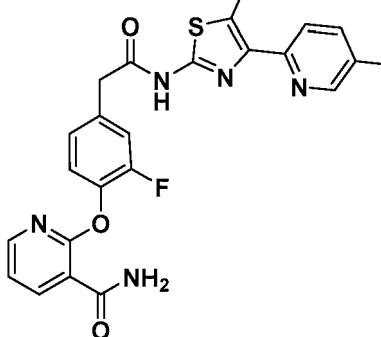
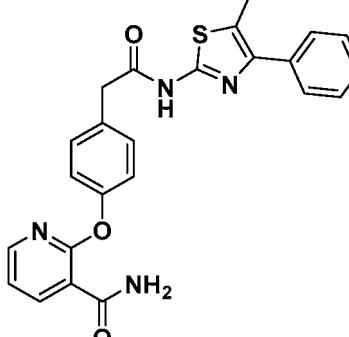
Etapa 1. El intermedio **4** (28 mg, 0,097 mmol) se acopló a 1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-amina (14 mg, 0,097 mmol) usando BOP según se describe en, por ejemplo **1**, para proporcionar 2-(3-cloro-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)-*N*-(1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)acetamida, que se usó sin más purificación. LCMS m/z = 419.0 (M+H).⁺

Etapa 2. Al intermedio de la etapa 1 se le añadió exceso de K₂CO₃ (0,054 g, 0,39 mmol), DMSO (0,3 ml) y H₂O₂ al 30 % (0,040 ml, 0,39 mmol). Después de 72 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaSO₃ ac., 5 se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el ejemplo 10 (8 mg, 10 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 8,53 (d a, J = 4,0 Hz, 1H), 8,39 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 10 1H), 8,17 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,83 (s, 2H). LCMS m/z = 437,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC > 99 % con un tiempo de retención de 1,23 min. [Método B]

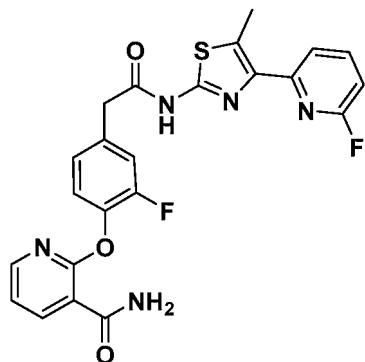
15 Los ejemplos **11**, **12**, **14** y **16** se prepararon como se ha descrito siguiendo el procedimiento general para el ejemplo **1**

N. ^o Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
11		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(pirazin-2-yl)-1,3,4-triazol-2-yl)amino)ethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 8,21 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,31 (s, 1H)	452,0	1,11 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	HRMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
12		2-(2-fluoro-4-(2-((4-methyl-5-(pyridin-2-yl)thiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (d a, J = 4,2 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H y d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,28-7,21 (m, 4H), 3,85 (s, 2H), 2,57 (s, 3H).	463,9	1,27 Método B
14		2-(2-fluoro-4-(2-((4-(5-fluoropyridin-2-yl)-5-methylthiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 8,00 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,27-7,19 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,69 (s, 3H).	482,0	1,61 Método A
16		2-(4-(2-((5-methyl-4-fenylthiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,11 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,64 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t a, J = 7,6 Hz, 2H), 7,38 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,15 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,46 (s, 3H).	445,0	1,75 Método B

Ejemplo 13. 2-(2-fluoro-4-(2-((4-(6-fluoropyridin-2-yl)-5-methylthiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide



Etapa 1. A ácido 6-fluoropicolínico (980 mg, 6,95 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió DMF (50 μ l, 0,65 mmol), seguido de la adición gota a gota de cloruro de oxalilo (650 μ l, 7,43 mmol). Después de 1,2 h, se añadió *N*,*O*-dimetilhidroxilamina HCl (1,05 g, 10,8 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió piridina (2,6 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó 72 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (1,09 g, 85,0 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, CD_3Cl) δ 7,88 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (s a, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (s a, 3H), 3,37 (s a, 3H). LCMS m/z = 185,0 (M+H).⁺

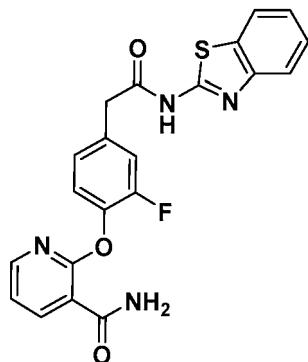
Etapa 2. A una solución a 0 °C de 6-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metilpicolinamida (1,23 g, 6,68 mmol) en THF (40 ml) se le añadió gota a gota $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{MgBr}$ (9 ml, 30 mmol). Después de 1,5 h a 0 °C la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de NH_4Cl acuoso. Las capas se repartieron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando 30 % de EtOAc en hexanos como eluyentes. Se obtuvo 1-(6-fluoropiridin-2-il)propan-1-ona (684 mg, 66,9 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente incoloro. RMN ^1H (500 MHz, CD_3Cl) δ 7,86-8,05 (m, 2H), 7,12 (ddd, J = 5,6, 3,1, 2,9 Hz, 1H), 3,16 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H). LCMS m/z = 154,0 (M+H).⁺

Etapa 3. A 1-(6-fluoropiridin-2-il)propan-1-ona (680 mg, 4,44 mmol) en AcOH (30 ml, 524 mmol), calentada a 90 °C, se le añadió Br_2 (230 μ l, 4,46 mmol). Después de 15 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió NaHCO_3 ac. La capa acuosa se extrajo con Et_2O . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 2-bromo-1-(6-fluoropiridin-2-il)propan-1-ona (1,01 g, 98,0 % de rendimiento) en forma de un aceite de color amarillo claro. RMN ^1H (500 MHz, CD_3Cl) δ 7,88-8,05 (m, 2H), 7,17 (dd, J = 7,8, 2,6 Hz, 1H), 5,85 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 4. A 2-bromo-1-(6-fluoropiridin-2-il)propan-1-ona (1,00 g, 4,31 mmol) en EtOH (30 ml) se le añadió tiourea (335 mg, 4,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el volumen del disolvente se redujo al vacío y la mezcla restante se puso en el congelador durante 2 h. Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y se lavaron con Et_2O . El sólido se suspendió en agua y se añadió NH_4OH . La capa acuosa se extrajo con Et_2O . La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 4-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-amina (760 mg, 84 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,6, 2,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 2,61 (s, 3H). LCMS m/z = 209,7 (M+H).⁺

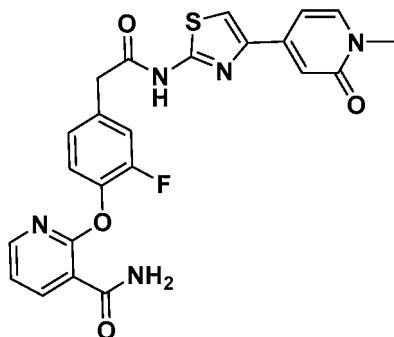
El ejemplo 13 (3,4 mg, 5,05 % de rendimiento) se obtuvo mediante acoplamiento de BOP como se describe en el ejemplo 1, sustituyendo 4-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-amina (23,8 mg, 0,114 mmol) por 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-*d*]tiazol-2-amina. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s a, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 8,08 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 7,89 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,73 (s, 3H). LCMS m/z = 482,0 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,72 min. [Método B]

Ejemplo 15. 2-(4-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida



El ejemplo **15** (0,6 mg, 2,2 % de rendimiento) se fabricó a partir del intermedio **8** mediante deshalogenación durante una reacción de Suzuki que implicó 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25-8,15 (m, 2H), 7,88 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45-7,31 (m, 3H), 7,27-7,14 (m, 3H), 3,82 (s, 2H). LCMS m/z = 422,8 (M+H).⁺ Pureza por HPLC >97 % con un tiempo de retención de 1,48 min. [Método A]

5 Ejemplo 17. 10 **2-(2-fluoro-4-(2-(4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihdropiridin-4-il)thiazol-2-il)amino)-2-oxoethyl)fenoxynicotinamide.**

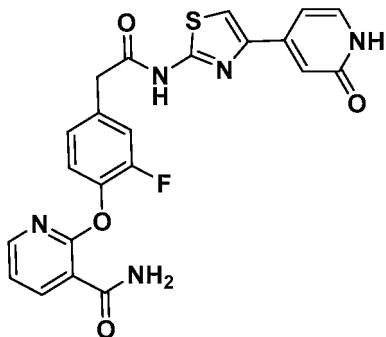


15 *Etapa 1.* A una suspensión del intermedio **1** (1,0 g, 3,7 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió SOCl₂ (2,7 ml, 37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Después de 1 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida y se añadieron THF (10 ml), 4-bromotiazol-2-amina (0,70 g, 4,0 mmol) y DIEA (2 ml, 11 mmol). Después de 24 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar (1,1 g, 71 % de rendimiento) de *N*-(4-bromotiazol-2-il)-2-(4-(3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamida en forma de un sólido de color pardo. LCMS (ESI) m/z: 432,7-434,7 (M+H).⁺ RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,32 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,27 (dd, J = 7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,39-7,25 (m, 4H), 7,08 (s, 1H), 3,90 (s, 2H).

20 *Etapa 2.* Se oxidó *N*-(4-bromotiazol-2-il)-2-(4-(3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamida (1,0 g, 2,3 mmol) de una manera similar a la del intermedio **5** para proporcionar 2-(4-(2-(4-bromotiazol-2-il)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorofenoxynicotinamida, HCl (0,98 g, 87 % de rendimiento). LCMS(ESI) (ESI) m/z: 450,9-452,9 (M+H).⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,80-7,73 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 3H), 7,25 (dd, J = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,8, 1,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H)

25 *Etapa 3.* El ejemplo **17** (2,4 mg, 4,0 % de rendimiento) se preparó a partir del producto de la etapa 2 mediante un procedimiento de acoplamiento cruzado de Suzuki como se ha descrito anteriormente para el ejemplo **4**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26-8,11 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,74 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,74 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,41 (s, 3H). LCMS m/z = 480,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 94 % con un tiempo de retención de 1,10 min. [Método B]

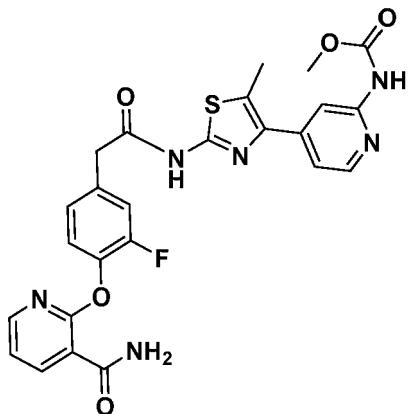
30 Ejemplo 18. 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(4-(2-oxo-1,2-dihdropyridin-4-il)thiazol-2-il)amino)ethyl)fenoxynicotinamida
35



Etapa 1. A 4-bromopiridin-2(1H)-ona (0,90 g, 5,2 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió 5,5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,3 g, 5,7 mmol), acetato potásico (1,5 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ durante 15 min y se añadió PdCl₂(dppf)DCM (0,21 g, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió con agua (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)piridin-2(1H)-ona en forma de un aceite oscuro LCMS m/z = 208 (M+H).⁺

Etapa 2. El ejemplo 18 (3,7 mg, 6,0 % de rendimiento) se preparó a partir del producto de la etapa 2 de la misma manera que se ha descrito para el ejemplo 17, usando 4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-yl)piridin-2(1H)-ona. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,29-8,13 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,46-7,28 (m, 3H), 7,27-7,04 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,68 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,99 (s, 1H). LCMS m/z = 465,9 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 96 % con un tiempo de retención de 1,04 min. [Método A]

Ejemplo 19. (4-(2-(2-(4-((3-carbamoylpiridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)acetamido)-5-metiltiazol-4-yl)piridin-2-yl)carbamato de metilo

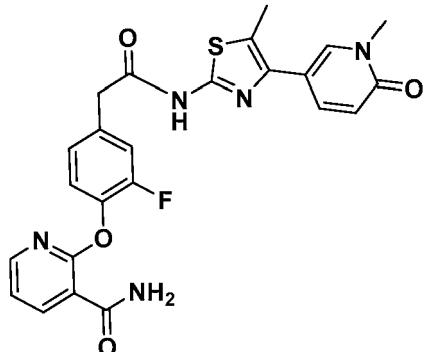


Etapa 1. Al intermedio 1 (0,3 g, 1 mmol) en THF (2 ml) se le añadió 4-bromo-5-metiltiazol-2-amina (0,2 g, 1 mmol) y piridina (0,3 ml, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar N-(4-bromo-5-metiltiazol-2-yl)-2-(4-((3-cianopiridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)acetamida (0,46 g, 99 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 444-446,8 (M+H).⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,54 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 8,43-8,36 (m, 1H), 7,45-7,32 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,27 (s, 3H).

Etapa 2. Una mezcla de 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisopropilbifenilo (0,13 g, 0,27 mmol), KOAc (4 g, 40 mmol), precatalizador xphos de 2^a generación (0,1 g, 0,1 mmol), (4-cloropiridin-2-yl)carbamato de metilo (2,5 g, 13 mmol) y ácido hipodibórico (1,8 g, 20 mmol) en EtOH (130 ml) se desgasificó tres veces mediante un ciclo de vaciado/llenado con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó mediante vacío y el sólido se suspendió con una mezcla de metanol y DCM. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró para dar ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-yl)borónico en forma de un sólido de color amarillo. LCMS (ESI) m/z: 197,1 (M+H).⁺

Etapa 3. El ejemplo 19 (1 mg, 3 % de rendimiento) se preparó a partir del producto de la etapa 2 de una manera similar a la del ejemplo 4 usando N-(4-bromo-5-metiltiazol-2-yl)-2-(4-((3-cianopiridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)acetamida y ácido (2-((metoxicarbonil)amino)piridin-4-yl)borónico. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,21 (d a, J = 4,0 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,39-7,31 (m, 3H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,21 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,77 (s a, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,65 (s, 1H). LCMS m/z = 537,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 98 % con un tiempo de retención de 1,46 min. [Método A]

Ejemplo 20. 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida



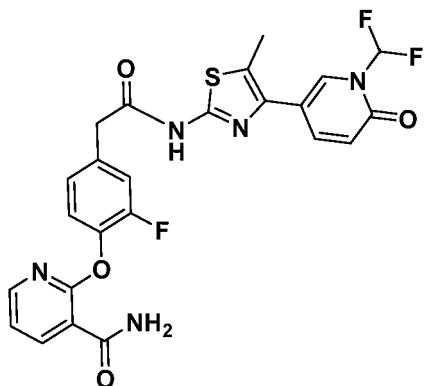
5

Etapa 1. A 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,75 g, 3,9 mmol) en dioxano se le añadió 5,5',5'-tetrametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinano) (1,0 g, 4,4 mmol), KOAc (1,2 g, 12 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con N₂, después se añadió PdCl₂(dppf)-DCM (0,16 g, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y se repartió con agua (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (0,67 g, 76 % de rendimiento) en forma de un aceite oscuro. LCMS m/z = 222 (M+H).⁺

Etapa 2. El ejemplo **20** (1,8 mg, 5,0 % de rendimiento) se preparó a partir del producto de la etapa 1 de una manera similar a la usada para el ejemplo **4**, usando 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona y N-(4-bromo-5-metiltiazol-2-il)-2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamida. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (d a, J = 2,9 Hz, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,73 (dd a, J = 9,3, 2,3 Hz, 2H), 7,63 (s a, 1H), 7,41-7,29 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 7,21 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,25 (s a, 1H). LCMS m/z = 494,2 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 92 % con un tiempo de retención de 1,20 min. [Método A]

Ejemplo 21. 2-(4-(2-((4-(1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida

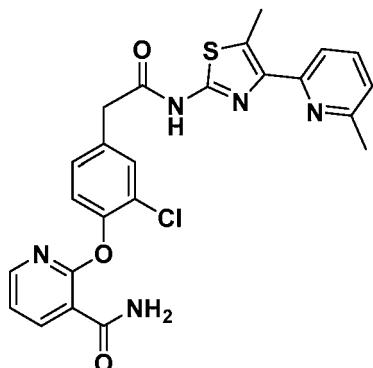
25



El ejemplo **21** (11 mg, 31 % de rendimiento) se preparó de una manera similar a la del ejemplo **20** sustituyendo 5-bromo-1-(difluorometil)piridin-2(1H)-ona por 5-bromo-1-metilpiridin-2(1H)-ona. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (s a, 1H), 8,28-8,13 (m, 2H), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,71 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 2H), 6,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,45 (s, 3H). LCMS m/z = 529,9 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,42 min. [Método B]

Ejemplo 22. 2-(2-cloro-4-(2-((5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida

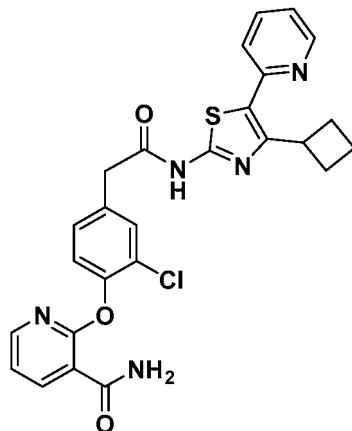
35



Etapa 1. A 1-(6-metilpiridin-2-il)propan-1-ona (0,3 g, 2 mmol) y AcOH (3 ml), calentados a 90 °C, se les añadió Br₂ (0,1 ml, 2 mmol) en AcOH (1 ml). Después de 1 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida y al residuo se le añadió EtOH (15 ml) y tiourea (0,15 g, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 72 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió con NH₄OH dil. (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄) para proporcionar 5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)thiazol-2-amina (0,3 g, 70 % de rendimiento) de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,51 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 4,91 (s a, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 206,0 (M+H).⁺

Etapa 3. El ejemplo **22** (2 mg, 3 % de rendimiento) se obtuvo de una manera similar a la del ejemplo 2 usando el intermedio 7 y 5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)thiazol-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,39 (s, 1H), 8,26-8,20 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,78-7,72 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,31-7,21 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), LCMS m/z = 494,0 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 96 % con un tiempo de retención de 1,57 min. [Método B]

Ejemplo 23. 2-(2-cloro-4-((4-ciclobutyl-5-(piridin-2-yl)thiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida



Etapa 1. 1-ciclobutil-2-(piridin-2-il)etanona (2,40 g, 13,7 mmol) y NaOAc (1,24 g, 15,1 mmol) se combinaron y se disolvieron en AcOH (75 ml). Se añadió Br₂ (0,5 ml, 9 mmol) a la mezcla de reacción en una porción. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min, después se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con NaHCO₃ ac., salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y después se concentraron a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexanos/EtOAc. Se obtuvo 2-bromo-1-ciclobutil-2-(piridin-2-il)etanona (2 g, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, J = 4,88 Hz, 1H) 7,72 (td, J = 7,71, 1,68 Hz, 1H) 7,56 (d, J = 7,93 Hz, 1H) 7,23 (dd, J = 7,48, 4,73 Hz, 1H) 5,53 (s, 1H) 3,64 (quint., J = 8,47 Hz, 1H) 2,18-2,40 (m, 2H) 2,00-2,18 (m, 2H) 1,87- 2,00 (m, 1 H) 1,74-1,87 (m, 1 H). LCMS m/z = 254,0, 256,0 (M+H).⁺

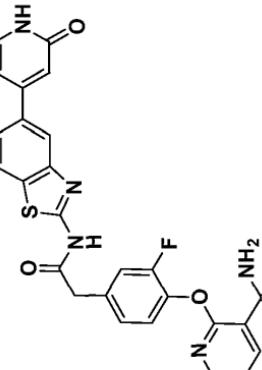
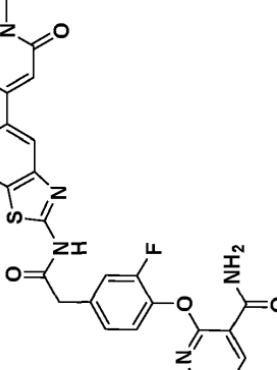
Etapa 2. A 2-bromo-1-ciclobutil-2-(piridin-2-il)etanona (2 g, 8 mmol) en EtOH (50 ml), se le añadió K₂CO₃ (1,1 g, 8,1 mmol) seguido de tiourea (0,6 g mg, 8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 h, se enfrió y la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y después se concentraron a sequedad. El residuo se trituró en DCM y hexanos. Los sólidos se eliminaron por filtración y se lavaron con hexanos para proporcionar 4-ciclobutil-5-(piridin-2-yl)thiazol-2-amina (1,3 g, 74 % de rendimiento), que se obtuvo en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 0,5H) 8,34-8,56 (m, 1H) 7,59-7,83 (m, 1H) 7,31-7,44 (m, 1H) 7,20 (s, 1,5H) 7,02-7,16 (m, 1H) 4,01 (quint., J = 8,62 Hz, 0,4H) 3,91 (quint., J =

ES 2 951 212 T3

8,55 Hz, 0,6H) 2,30-2,46 (m, 2H) 2,10-2,30 (m, 2H) 1,94 (spt, J = 9,41 Hz, 1H) 1,70-1,87 (m, 1H). LCMS m/z = 232,0 (M+H).⁺

5 *Etapa 3.* El ejemplo **23** (5 mg, 7 % de rendimiento) se obtuvo de manera similar a la descrita para el ejemplo 2 usando el intermedio 7 y 4-ciclobutil-5-(piridin-2-il)taiazol-2-amina RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,55 (d a, J = 4,3 Hz, 1H), 8,23 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,16 (d a, J = 3,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (c, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (td, J = 8,0, 5,0 Hz, 2H), 4,00 (quint., J = 8,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,43-2,24 (m, 4H), 2,00 (sxt, J = 9,3 Hz, 1H), 1,93-1,81 (m, 1H) LCMS m/z = 520,2 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 95 % con un tiempo de retención de 1,91 min. [Método A]

10 Los siguientes ejemplos 24-48, se prepararon como se ha descrito siguiendo el procedimiento general usado para el ejemplo 4

Nº Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
24		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(5-(2-oxo-1,2-dihdropiridin-4-yl)benzof[cd]iazol-2-yl)amino)ethyl)fenox ynicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28-8.16 (m, 2H), 8.10 (d a, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (s a, 1H), 7.80 (s a, 1H), 7.65 (d a, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d a, J = 6.7 Hz, 1H), 7.38 (d a, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d a, J = 7.0 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.63 (d a, J = 6.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.09 (s, 1H)	516,1	1,23 Método A
25		2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihdropiridin-4-yl)benzof[cd]iazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenox)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.17 (m, 2H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.85 (s a, 1H), 7.82 (s a, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.25 (dd a, J = 7.1, 4.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)	530,1	1,27 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
26		2-(4-((2-((5-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27-8.14 (m, 2H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.86 (s a, 1H), 7.78 (s a, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.84-0.77 (m, 2H)	543,1	1,64 Método A
27		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(5-(1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-yl)amino)jetil)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.28-8.15 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86 (s a, 1H), 7.79 (s a, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)	531,1	1,52 Método A

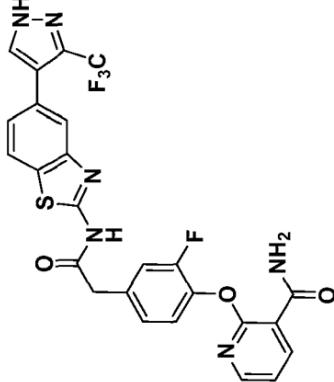
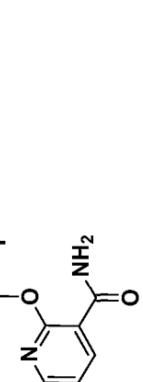
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
28		2-(4-(2-((5-(1,3-dimethyl-1H-pirazol-5-yl)benzodiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.12 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s a, 2H), 7.51-7.31 (m, 3H), 7.27-7.10 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.88 (s a, 3H), 3.78 (s a, 2H), 2.18 (s, 3H)	517,1	1.54 Método A
29		2-(4-(2-((5-(1-(difluoromethyl)-1H-pirazol-4-yl)benzodiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26-8.17 (m, 2H), 8.12 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (d a, J = 9.7 Hz, 2H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.29-7.16 (m, 2H), 3.93 (s, 2H)	539,0	1.73 Método A

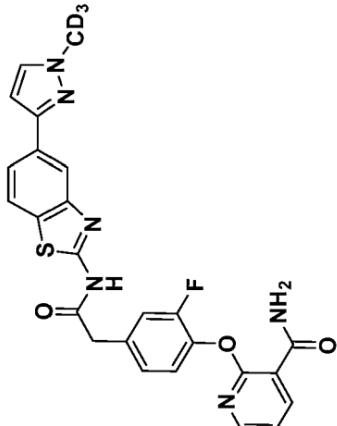
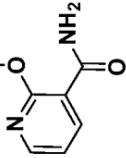
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
30		2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-methyl-1H-pirazol-5-yl)benzof[1,2-d]thiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d a, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 8,19 (d a, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d a, <i>J</i> = 10,2 Hz, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 7,3, 4,6 Hz, 2H), 6,44 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,75 (s, 3H)	503,0	1,53 Método A
31		2-(4-(2-((5-(1H-pirazol-4-yl)benzof[1,2-d]thiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38-8,01 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 7,91 (d a, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,56 (d a, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,00 (s, 1H)	489,1	1,30 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
32		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(3-(trifluoromethyl)-1H-pirazol-4-yl)benzodiltiazol-2-yl)amino)ethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29-8.14 (m, 3H), 8.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.29-7.18 (m, 2H), 3.92 (s, 2H)	557.1	1.57 Método A
33		2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-yl)benzodiltiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.20 (m, 1H), 8.20-8.17 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.87 (s, 3H)	502.9	1.41 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
34		2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-(methyl-d3)-1H-pirazol-1-yl)benzo[d]iazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxyl)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22 (s, 1H), 8,21-8,13 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,93-7,87 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,51 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 3,90 (s, 2H)	506,2	1,39 Método A
35		2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)benzo[d]iazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxyl)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,50-7,98 (m, 4H), 7,97-7,89 (m, 3H), 7,84 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,53 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,29-7,17 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,87 (s, 3H)	503,1	1,42 Método A

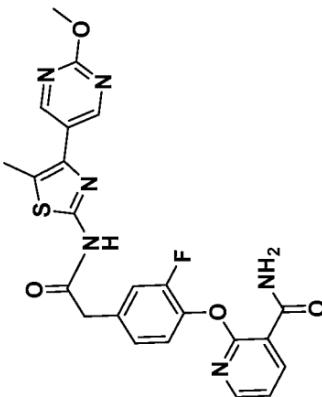
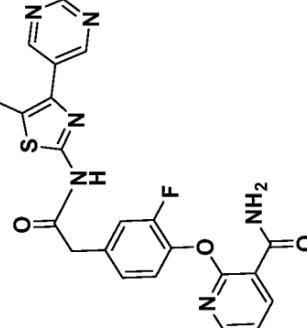
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
36		2-(2-fluoro-4-(2-((6-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)imidazo[1,2-α]piridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,26-8,16 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79 (s, 2H)	486,1	0,90 Método B
37		2-(2-cloro-4-(2-((6-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)imidazo[1,2-α]piridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,89 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,24 (d a, J=7,5 Hz, 1H), 8,17 (d a, J=4,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s a, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,78 (s, 2H)	502,1	0,96 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
38		2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-methyl-1H-pirazol-4-yl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-benzodimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxymethylamido	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d, a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,18 (d, a, J = 4,6 Hz, 1H), 8,02 (s, a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,34 (d, a, J = 11,8 Hz, 1H), 7,30 (t, a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26-7,18 (m, 2H), 5,05 (c, J = 9,3 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (s, 2H)	568,2	1,19 Método A
39		2-(2-fluoro-4-(2-((5-methyl-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)thiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxymethylamido	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,40 (s, a, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,21-8,16 (m, 2H), 7,85 (s, a, 1H), 7,78 (s, a, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,21 (d, a, J = 8,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,62-3,12 (m, 8H), 2,85 (s, 3H), 2,44 (s, 3H)	562,9	1,11 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
40		2-(2-fluoro-4-((4-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,87 (s, 2H), 8,24-8,13 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,29-7,11 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 2,48 (s, 3H)	494,9	1,37 Método A
41		2-(2-fluoro-4-((5-metil-4-(pirimidin-5-il)taiazol-2-il)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,38 (s a, 1H), 9,16 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), 8,22 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	465,2	1,28 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
42		2-(2-fluoro-4-((4-(2-(2-hidroxipropan-2-yl)amino)-2-(5-methylimidazol-2-yl)oxo)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,64-12,28 (m, 1H), 9,15-8,91 (m, 2H), 8,27-8,09 (m, 2H), 7,88 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,43-7,28 (m, 2H), 7,27-7,07 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,57-2,55 (m, 3H), 1,53 (s, 6H)	523,2	1,36 Método A
43		2-(2-fluoro-4-((4-(6-metoxypyridin-2-yl)-2-methylimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,37 (s a, 1H), 8,38-8,02 (m, 2H), 7,88 (s a, 1H), 7,84-7,69 (m, 2H), 7,57 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,26-7,14 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,77 (s, 3H)	494,0	1,86 Método B

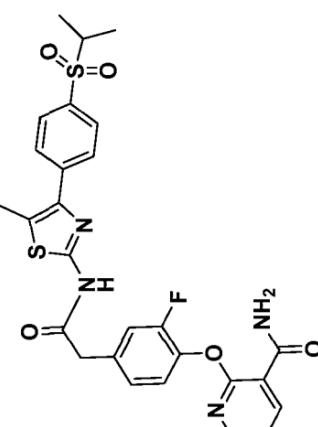
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
44		2-(2-fluoro-4-(2-(5-methyl-4-(2-(2-methyl-2-tiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,44 (s, 1H), 8,25-8,12 (m, 2H), 8,11-7,86 (d a m, 4H?), 7,84 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	464,0	1,31 Método A
45		2-(4-(2-((4-(6-cianopiridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-metiltiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorofenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,28-8,15 (m, 3H), 8,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,28-7,12 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,71 (s, 3H)	489,0	1,61 Método A

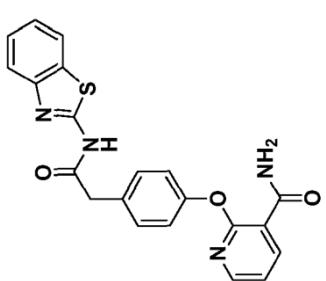
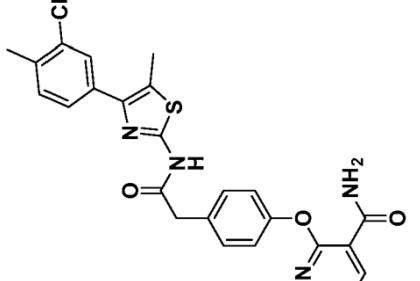
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
46		2-(4-(2-((4-ciclopropil-5-metiltiazol-2-yl)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,18 (d a, J = 3,5 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,33 (t a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,28 (d a, J = 11,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,1, 5,1 Hz, 1H), 7,18 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,89-0,83	427,0	1,68 Método B
47		2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(4-(methylsulfoni)fenil)tiazol-2-yl)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (d a, J = 4,0 Hz, 1H), 8,00 (d a, J = 8,2 Hz, 2H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,78-7,69 (m, 1H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,38 (s a, 3H), 3,23 (s, 1H), 2,55 (s, 3H)	541,3	1,56 Método B

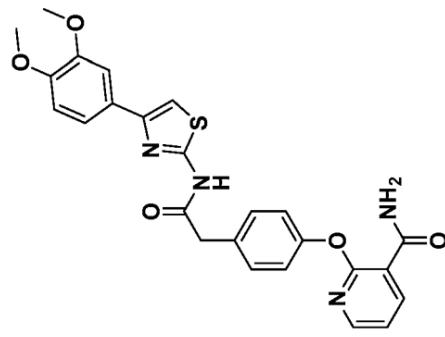
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
48		2-(2-fluoro-4-((4-((4-(isopropylsulfonyl)phenyl)-5-methylisoxazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxynicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d a, J = 7.5 Hz, 1H), 8.16 (d a, J = 3.3 Hz, 1H), 7.97-7.87 (m, 4H), 7.82-7.68 (m, 1H), 7.71-7.52 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.40 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H)	568.9	1,60 Método A

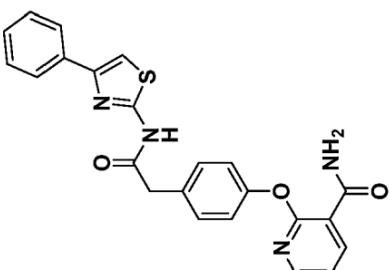
Los ejemplos 49-105 se prepararon siguiendo el procedimiento general usado para el ejemplo 2

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	1H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
49		2-(4-(2-(benzo[d]thiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.13 (m, 2H), 7.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87-7.70 (m, 3H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22-7.11 (m, 3H), 3.86 (s, 2H)	404.9	1,51 Método A
50		2-(4-(2-(4-(3-chloro-4-methylphenyl)-5-methylthiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-8.10 (m, 2H), 7.86 (s a, 1H), 7.75 (s a, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.16 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.39-2.31 (m, 3H)	493.0	2,04 Método A

(continuación)

Nº Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
51		2-(4-(2-((4-(3,4-dimetoxyphenyl)fenoxi)nicotinamido)2-oxoethyl)phenoxymethyl thiazole-2-yl)acetamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,13 (m, 2H), 7,80 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,88-3,69 (m, 7H), 3,38 (s, 1H), 2,55 (s, 1H)	491,0	1,55 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
52		2-(4-(2-oxo-2-((4-phenylazol-2-yl)amino)ethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,09 (m, 2H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53-7,35 (m, 4H), 7,35-7,26 (m, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,40 (s. a., 1H)	430,9	1,67 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
53		2-(4-(2-((7-methoxy-4,5-dihydronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,08 (m, 2H), 7,79 (d, <i>J</i> = 15,8 Hz, 2H), 7,58 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,27-7,10 (m, 3H), 6,93-6,78 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 5H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,55 (s, 1H)	487,0	1,72 Método A
54		2-(4-(2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,08 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,56 (t, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,32-7,18 (m, 3H), 7,14 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,54 (s, a, 1H)	388,9	1,26 Método A

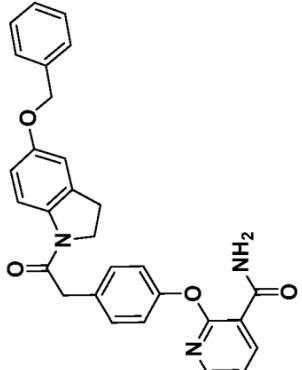
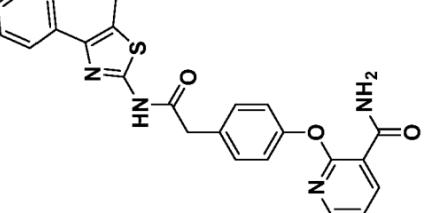
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
55		2-(4-(2-((5-methyl-1,3,4-triaziol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23-8.10 (m, 2H), 7.84 (s a, 1H), 7.76 (s a, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25-7.07 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)	370,3	1,07 Método A
56		2-(4-(2-(7-ciano-5-methoxyindolin-1-yl)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide (no de acuerdo con la invención)	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (s a, 1H), 7.76 (s a, 1H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.20 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.11 (t, J = 7.8 Hz, 2H)	429,3	1,39 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de referencia de HPLC (min)
57		2-(4-((2-(3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 (d, <i>J</i> = 9,3 Hz, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,44-7,35 (m, 4H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,15 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 6,90 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 4H), 3,80 (s, 2H).	489,1	1,72 Método A
58		2-(4-((2-oxo-2-((5-phenyl-1,3,4-triadiazol-2-yl)amino)ethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28-8,11 (m, 2H), 7,93 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,53 (s a, 3H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 3,80 (s, 2H).	432,1	1,59 Método A

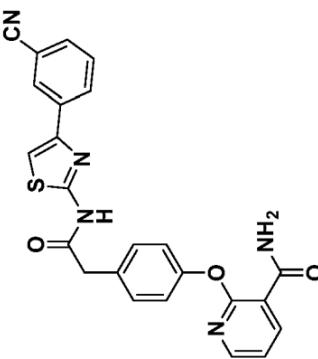
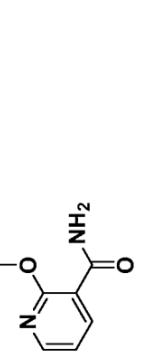
(continuación)

Nº Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
59		2-(4-(2-(5-(benciloxi)indolin-1-yl)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida (no de acuerdo con la invención)	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,11 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 19,2 Hz, 2H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,32 (s a, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,93 (s a, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,18 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 3,41 (s a, 1H), 3,14 (t, J = 8,4 Hz, 2H)	480,1	1,59 Método A
60		2-(4-(2-((5-metil-4-feniltiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,12 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42-7,32 (m, 3H), 7,21 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,19-7,07 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,46-3,33 (m, 1H), 2,46 (s, 3H)	445,2	1,76 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
61		2-(4-(2-oxo-2-((4-(2-oxo-2H-cromen-5-yl)amino)ethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,29-8,12 (m, 2H), 7,78 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 7,70-7,63 (m, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,36 (m, 4H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H)	498,9	1,56 Método A
62		2-(4-(2-oxo-2-((4-(3-(trifluoromethoxy)phenyl)azol-2-yl)amino)ethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,12 (m, 2H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,74 (s a, 1H), 7,57 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,40 (s. a., 1H)	514,9	1,96 Método A

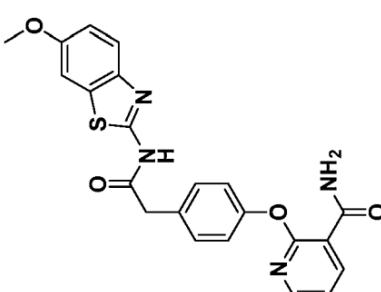
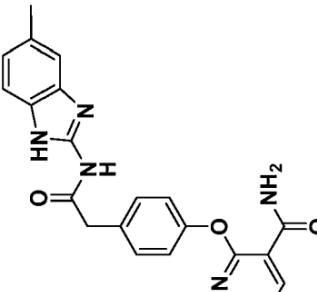
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
63		2-(4-(2-(4-(3-cianofenil)taiazol-2-yl)amino)-2-oxoetyl)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.74 (s a, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.21 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.45 (s. a., 1H)	456,1	1,63 Método A
64		2-(4-(2-(4-(3-fluorofenil)taiazol-2-yl)amino)-2-oxoetyl)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22-8.11 (m, 2H), 7.86 (s a, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.76 (s a, 2H), 3.16 (s. a., 1H)	449,1	1,70 Método A

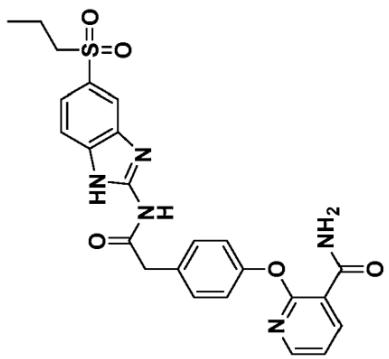
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
65		2-(2-(4-((3-carbamol)piridin-2-yl)oxy)phenyl)acetamido)benzo[d]imidazo[5,1-b]thiophene-5-carboxylato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,23-8,13 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,79 (s, a, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,83 (s, 2H)	463,0	1,52 Método A
66		2-(2-(4-((3-carbamol)piridin-2-yl)oxy)phenyl)acetamido)benzo[d]imidazo[6,1-b]thiophene-6-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,24-8,12 (m, 2H), 7,98 (s, a, 1H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (s, a, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (s, a, 1H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H)	448,1	1,14 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) [*]	Tiempo de retención de HPLC (min)
67		2-(4-(2-((6-methoxybenzo[d]thiophen-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.25-8.08 (m, 2H), 7.79 (s a, 1H), 7.75 (s a, 1H), 7.62 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.87-3.71 (m, 5H)	435,1	1,50 Método A
68		2-(4-(2-((5-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24-8.09 (m, 2H), 7.83 (s a, 1H), 7.78 (s a, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 3H), 1.23 (s, 2H)	402,3	1,28 Método B

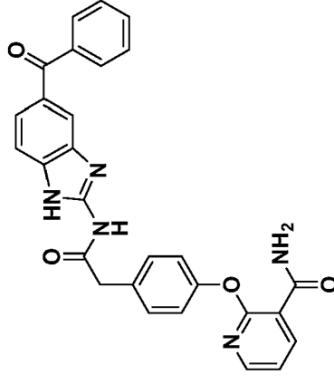
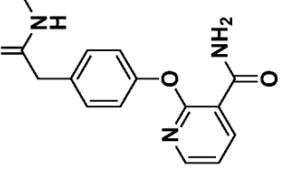
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
69		2-(4-(2-oxo-2-((5-(propylsulfonfuryl)-1H-benzodimidazol-2-yl)amino)ethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,12 (m, 2H), 7,94 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,32-3,17 (m, 2H), 1,63-1,47 (m, 2H), 0,96-0,80 (m, 3H)	493,9	1,32 Método B

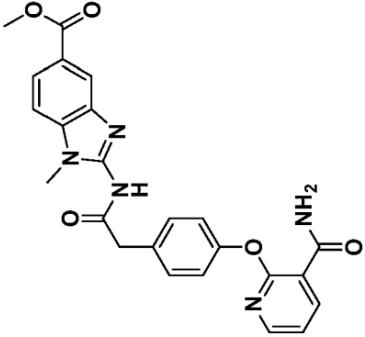
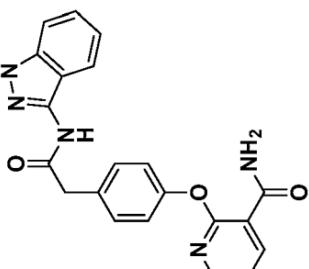
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
70		2-(2-((4-((3-carbamolpiridin-2-yl)oxy)fenil)acetamido)benzo[d]itiazol-6-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,84-7,71 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,27-7,12 (m, 3H), 3,87 (d, J = 6,4 Hz, 5H)	462,9	1,44 Método A
71		2-(4-((2-((5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,08 (m, 2H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,26-7,09 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,51-3,39 (m, 2H)	413,0	1,30 Método B

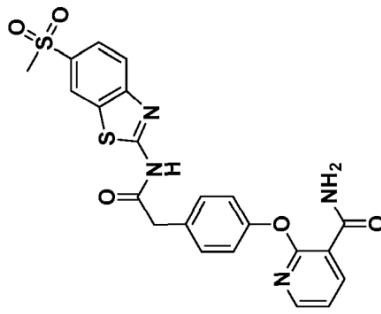
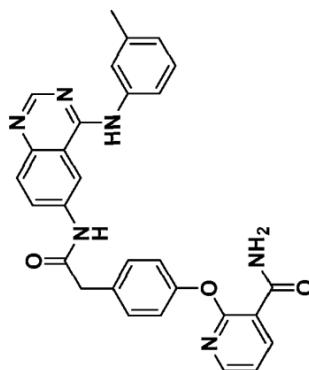
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
72		2-(4-(2-(5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,09 (m, 2H), 7,98-7,78 (m, 2H), 7,77-7,69 (m, 3H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 4H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,20 (dd, J = 6,9, 5,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H)	492,05	1,40 Método B
73		2-(4-(2-(7-chloro-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,10 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,27-7,13 (m, 4H), 7,11-7,01 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 1,23 (s, 2H)	422,28	1,38 Método A

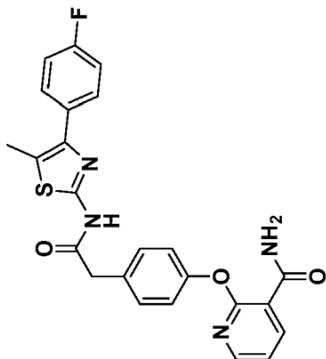
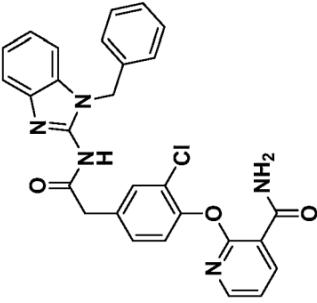
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
74		2-(2-(4-((3-carbamoylpiridin-2-yl)oxy)phenyl)acetamido)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-carboxilato de metilo	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22-8.17 (m, 1H), 8.15 (s a, 2H), 7.87 (d a, J = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (s a, 1H), 7.74 (s a, 1H), 7.65-7.54 (m, 1H), 7.40 (d a, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.14 (s a, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.57-3.29 (m, 2H), 3.17 (d a, J = 4.9 Hz, 1H)	459,98	0,99 Método B
75		2-(4-(2-((1-methyl-1H-indazol-3-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.67 (s a, 1H), 8.28-8.10 (m, 2H), 7.82 (s a, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.21 (d d, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (s, 2H)	402,2	1,20 Método A

(continuación)

Nº Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
76		2-(4-(2-((6-(methylsulfonyl)benzodithiazo[2-5]il)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,23-8,13 (m, 2H), 7,96 (s, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,42 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,25 (s, 3H)	483,1	1,20 Método B
77		2-(4-(2-oxo-2-((4-(m-tolylamino)ethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,61 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,48 (s a, 1H), 8,16 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,94-7,81 (m, 2H), 7,81-7,68 (m, 2H), 7,55 (s a, 2H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,32 (s, 3H)	505,3	1,21 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
78		2-(4-(2-((4-(4-fluorophenyl)-5-methylisazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22-8.09 (m, 2H), 7.80 (s a, 1H), 7.76 (s a, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)	463,2	1,74 Método A
79		2-(4-(2-((1-bencil-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)chlorofenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26-8.20 (m, 1H), 8.18-8.06 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 1H), 5.38-5.30 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H)	511,9	1,83 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
80		2-(2-chloro-4-((4-(2-fluorophenyl)-5-methylisoxazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27-8,20 (m, 1H), 8,18 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,27 (s, 3H)	497,1	1,83 Método A
81		2-(2-chloro-4-((4-(6-methylimidazo[2,1-b]isoxazol-5-yl)isoxazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,32 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,82 (s a 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)	525,0	1,11 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
82		2-(2-chloro-4-(2-((8-methoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.09 (s a, 1H), 8.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.82 (s a, 1H), 7.77 (s a, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.25 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.83 (s 2, 2H)	452.9	1,01 Método A
83		2-(4-((8-methoxy[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s a, 1H), 8.43 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.25-8.13 (m, 2H), 7.80 (s a, 1H), 7.76 (s a, 1H), 7.40 (d a, J = 8.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s a, 2H)	418.9	0,88 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
84		2-(2-fluoro-4-(2-((5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrotiazolo[4,5-c]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.29-8.12 (m, 2H), 7.82 (s a, 1H), 7.80 (s a, 1H), 7.46-7.29 (m, 2H), 7.28-7.08 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.70 (d a, J = 4.9 Hz, 2H), 2.66 (d a, J = 4.9 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H)	442,1	1,04 Método A
85		2-(2-fluoro-4-(2-((4-(6-fluoropiridin-3-yl)-5-methyl-2-oxo-2H-tiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.25-8.16 (m, 3H), 7.72 (s a, 1H), 7.65 (s a, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.48 (s, 3H)	482,1	1,49 Método A

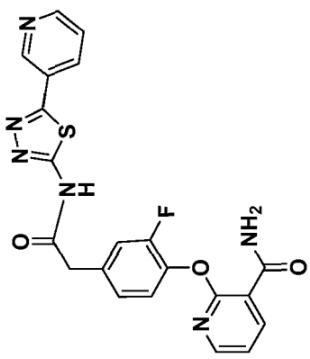
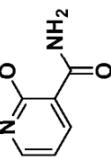
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
86		2-(2-fluoro-4-(2-((5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)pyrazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34-8,03 (m, 2H), 7,85 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 6,43 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,57 (s, 1H), 2,35 (s, 3H)	466,9	1,38 Método A
87		2-(2-fluoro-4-(2-((5-methyl-4-(1H-pyrazol-2-yl)pyrazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63 (d a, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 8,25-8,15 (m, 2H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,84 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,43-7,30 (m, 3H), 7,28-7,18 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 2,73 (s, 3H)	463,9	1,0 Método B

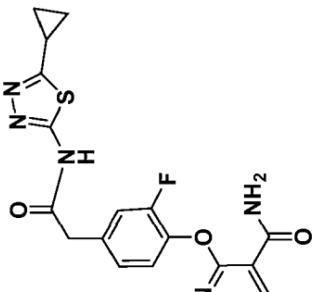
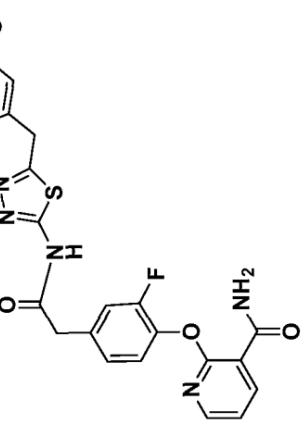
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
88		2-(2-fluoro-4-(2-((5-methylthiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,28-8,12 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,31 (d a, J = 11,3 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,20 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,53 (s, 1H), 2,33 (s, 3H)	387,0	1,14 Método B
89		2-(2-fluoro-4-(2-((5-methyl-4-(2-methylimidin-4-yl)thiazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,49 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,30-8,10 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,29-7,16 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,66 (s, 3H)	478,9	1,20 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
90		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(piridin-3-yl)-1,3,4-triazol-2-yl)amino)ethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,44-9,03 (m, 1H), 8,98-8,57 (m, 1H), 8,31 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 8,25-8,08 (m, 2H), 7,73 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 1,25 (s, 1H)	451,1	1,14 Método A
91		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(trifluoromethyl)-1,3,4-triazol-2-yl)amino)ethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27-8,14 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 2H), 3,97 (s a, 2H), 3,18 (s a, 1H)	442,0	1,50 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
92		2-(4-(2-((5-ciclopropil-1,3,4-triazo-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (s a, 1H), 8,32-8,11 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,25 (dd a, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,20 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,39 (tt, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,03-0,91 (m, 2H)	413,8	1,18 Método B
93		2-(4-(2-((5-(3,4-dimetoxybencil)-1,3,4-triazo-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,47-7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,18 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03-6,89 (m, 2H), 6,87-6,71 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 1,25 (s, 1H)	524,1	1,32 Método A

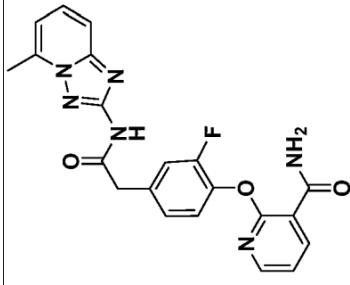
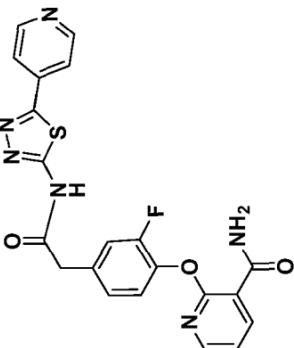
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
94		2-(2-fluoro-4-[2-((8-methoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-methoxyethyl)fenoxyl]nicotinamide	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,91 (s, 1H), 8,40 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,46-7,30 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,83 (s, 2H)	437,1	0,94 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
95		2-(2-chloro-4-(2-((4-((1-methylpiperidin-4-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxy)nicotinamido	RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.26-8.20 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.77 (s a, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8,9 Hz, 1H) 4.30 (s a, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (s, 5H), 1.62 (d a, J = 8,5 Hz, 1H)	495.3	0,95 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
96		2-(2-fluoro-4-((2-((5-methyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s a, 1H), 8,26-8,09 (m, 2H), 7,88 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,64-7,49 (m, 2H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,03 (d a, J = 6,3 Hz, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,67 (s, 3H)	421,3	1,0 Método A
97		2-(2-fluoro-4-((2-((5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-triazeno[2,1,2-ij]pyridin-2-yl)amino)ethyl)fenoxyl)nicotinamide	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,17 (s, 1H), 8,86-8,71 (m, 2H), 8,30-8,15 (m, 2H), 8,04-7,94 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 2H), 3,97 (s, 2H)	451,0	5,69 Método C

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
98		2-(4-(2-((4,5-dimethylisoxazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8.16 (d a, J = 3,7 Hz, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,60 (s a, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,18 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,23 (s, 1H)	401,1	1,33 Método A
99		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)ethyl)phenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,69 (s a, 1H), 8,21 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,17 (d a, J = 3,2 Hz, 1H), 7,71 (d a, J = 1,6 Hz, 2H), 7,62 (s a, 1H), 7,38-7,27 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d a, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (s a, 1H), 4,96 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H)	438,0	1,21 Método A

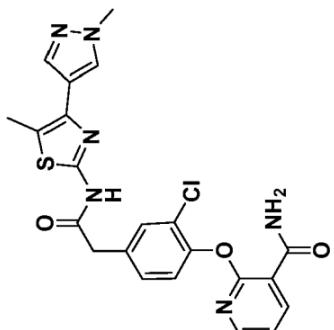
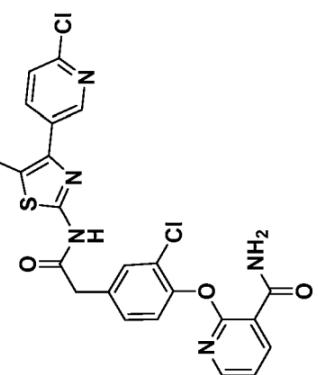
(continuación)

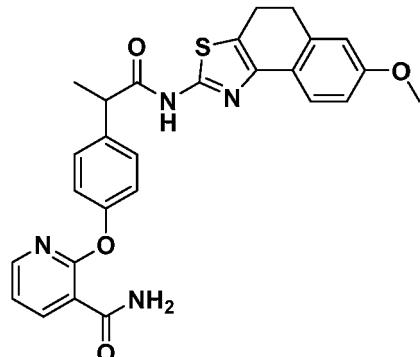
N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
100		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((1-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-3-yl)amino)ethyl)fenoxyl)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.18 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.47-8.33 (m, 1H), 8.24-8.15 (m, 2H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83 (s a, 1H), 7.78 (s a, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 2H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H)	501,2	1,76 Método A
101		2-(4-(2-((3-ciclopropil-1,2,4-triádiazol-5-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26-8.13 (m, 2H), 7.83 (s a, 1H), 7.78 (s a, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7.20 (d a, J = 7.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.44 (s a, 1H), 2.44-2.28 (m, 1H), 1.25-1.08 (m, 2H), 1.02-0.84 (m, 2H)	413,9	1,18 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
102		2-(2-chloro-4-((4-(2-fluoropiridin-3-yl)-5-methylisazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxymethylamido	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,47 (s, 1H), 8,30 (d a, J = 4,0 Hz, 1H), 8,23 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 (d a, J = 3,1 Hz, 1H), 8,08 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,57 (s 1H), 7,49 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,31 (s, 3H)	497,9	1,52 Método A
103		2-(2-chloro-4-((2-(6-fluoropiridin-3-yl)-5-methylisazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxymethylamido	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,46 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,35-8,15 (m, 3H), 7,82 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)	498,1	1,55 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
104		2-(2-chloro-4-((2-((5-methyl-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamido)ethanone	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,34 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 2,41 (s, 3H)	482,9	1,36 Método B
105		2-(2-chloro-4-((2-((4-(6-chloropiperidin-3-yl)methyl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamido	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (s, 1H), 8,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 4,9, 1,5 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,25 (dd, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,56 (s, 3H)	514,1	1,68

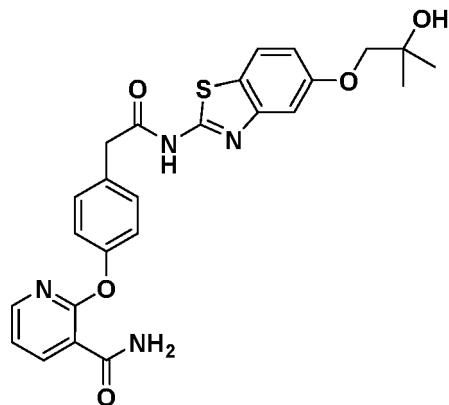
Ejemplo 106. 2-(4-(1-((7-metoxy-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)nicotinamida.

5 *Etapa 1.* A 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (2,23 g, 13,4 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (2,23 g, 13,4 mmol) y K_2CO_3 (4,08 g, 29,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. Se añadió agua (25 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), después salmuera (25 ml) y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acetato de metilo (2,9 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 7,5, 5,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,69 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z : 268,9 ($M+H$).⁺

10 15 *Etapa 2.* A 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acetato de metilo (0,20 g, 0,74 mmol) y yodometano (0,046 ml, 0,74 mmol) en DMF (3 ml), enfriados a 0 °C, se les añadió NaH (0,066 g, 1,6 mmol) (suspensión al 60 % en aceite). Después de 24 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$). Se obtuvo 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)propanoato de metilo (0,149 g) en forma de un aceite de color amarillo y se usó sin más purificación en la etapa siguiente. LCMS (ESI) m/z : 282,9 ($M+H$).⁺

20 25 *Etapa 3.* Se obtuvo ácido 2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)fenil)propanoico (0,2 g) a partir de la oxidación en H_2O_2 de 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)propanoato de metilo según se describe para el intermedio 5, seguido de la adición de LiOH (0,2 g). Después de 24 h, la mezcla de reacción se acidificó a pH = 5 mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco. LCMS (ESI) m/z : 286,9 ($M+H$).⁺

30 35 El ejemplo 106 (1,4 mg, 4,5 %) se preparó mediante el acoplamiento de ácido 2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)fenil)propanoico y 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-amino de una manera similar a como se describe para el ejemplo 1. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,15 (s a, 2H), 7,94-7,81 (m, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,67-7,51 (m, 1H), 7,42 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,85 (s a, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 4,08 - 3,95 (m, 1H), 2,92 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,90-2,80 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H) un Me bajo el disolvente. LCMS m/z = 500,9 ($M+H$).⁺ Pureza por HPLC 95,9 % con un tiempo de retención de 1,91 min. [Método A]

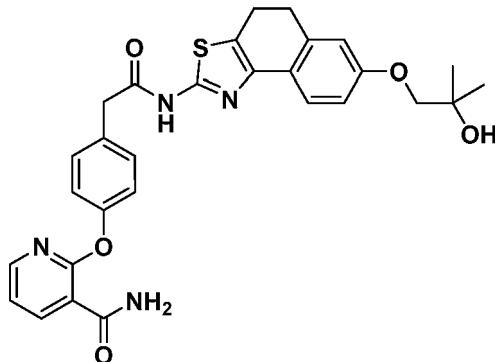
Ejemplo 107. 2-(4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida

40 El ejemplo 107 (3,3 mg, 6,8 % de rendimiento) se preparó de una manera similar a la del ejemplo 3 sustituyendo el

intermedio **6** por el intermedio **5**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23-8,11 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,78 (s a, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,23 (s, 6H). LCMS m/z = 493,0 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,39 min. [Método B]

5

Ejemplo 108. 2-(4-(2-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida



10

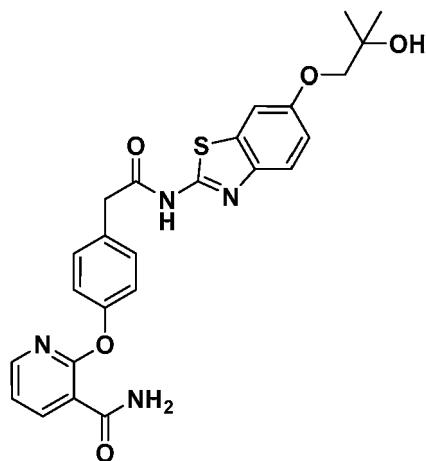
Etapa 1. A 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-amina, bromhidrato (0,22 g, 0,70 mmol) en agitación en DCM (5 ml) se le añadió BBr₃ (0,702 ml, 0,702 mmol). Después de 72 h,

La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó mediante la adición de K₂CO₃ acuoso y MeOH, se filtró y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/MeOH al 0-10 % como eluyentes para proporcionar 2-amino-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-7-ol (0,22 g) en forma de un sólido de color pardo claro. LCMS (ESI) m/z: 218,8 (M+H).⁺

Etapa 2. Se preparó 1-((2-amino-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (0,12 g, 61 %) a partir de 2-amino-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-7-ol de una manera similar a la descrita en el ejemplo **3**. RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,62 (m, 1H), 6,87-6,79 (m, 2H), 4,91 (s a, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 2,44-2,24 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), LCMS (ESI) m/z: 290,9 (M+H).⁺

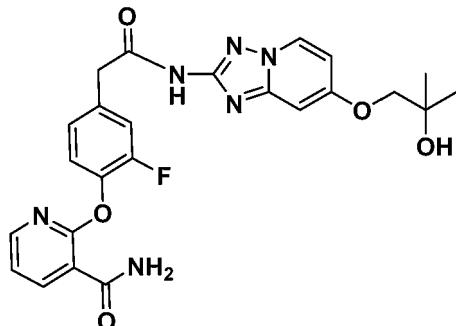
El ejemplo **108** (4,3 mg, 8,4 %) se obtuvo mediante el acoplamiento de 1-((2-amino-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol y ácido 2-(4-((3-carbamolpiridin-2-il)oxi)fenil)acético como se describe en el ejemplo **2**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,10 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,86-6,78 (m, 1H), 4,78 (s a, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 7H), picos ocultos bajo el pico de agua. LCMS m/z = 545,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 99 % con un tiempo de retención de 1,59 min. [Método B]

30 **Ejemplo 109.** 2-(4-(2-((6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida



35 El ejemplo **109** (5,2 mg, 11 %) se preparó como se ha descrito anteriormente para el ejemplo **3** sustituyendo el intermedio **6** por el intermedio **5**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23-8,12 (m, 2H), 7,79 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (s a, 1H), 7,20-7,11 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,27-1,15 (m, 8H); LCMS m/z = 493,0 (M+H).⁺ pureza por HPLC 97 % con un tiempo de retención de 1,32 min. [Método B]

Ejemplo 110. 2-(2-fluoro-4-(2-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida



5

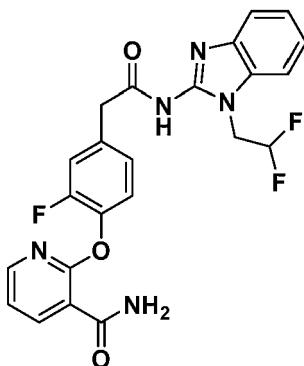
Etapa 1. A 7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina (0,23 g, 1,4 mmol) en AcOH (3 ml) se le añadió HBr al 48 % (1,5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 48 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (2 x 10 ml) para proporcionar amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol, bromhidrato (0,30 g, 36 % de rendimiento) sólido de color pardo. LCMS m/z = 151,1 (M+H).⁺

Etapa 2. Se preparó 1-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (23 mg, 23 % de rendimiento) a partir de bromhidrato de amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-ol de una manera similar a la descrita para el ejemplo 3. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,4, 2,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,34 (dt, J = 3,3, 1,7 Hz, 1H), 1,37 (s, 6H). LCMS m/z = 223,1 (M+H).⁺

Etapa 3. El ejemplo 110 (7,0 mg, 12 % de rendimiento) se obtuvo de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 usando el intermedio 2 y 1-((2-amino-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,95 (s a, 1H), 8,65 (s a, 1H), 8,27-8,14 (m, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,44-7,29 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 2H), 7,06 (s a, 1H), 6,78 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,39 (s, 2H), 1,23 (s, 6H). LCMS m/z = 495,3 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 99 % con un tiempo de retención de 1,05 min. [Método A]

Ejemplo 111. 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida

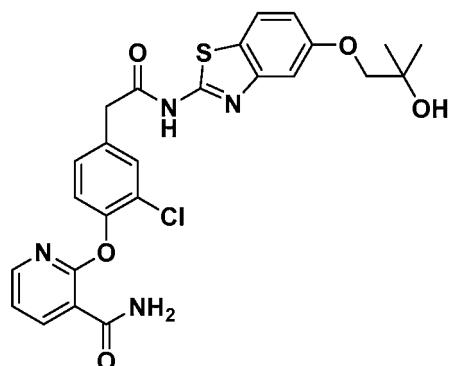
25



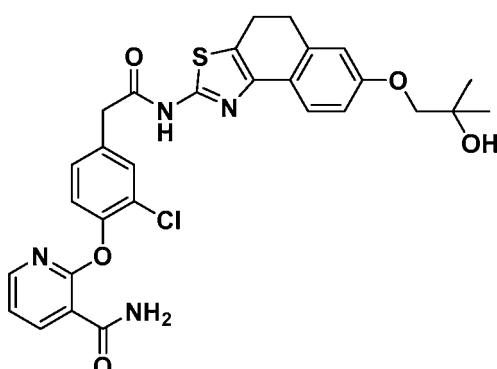
Etapa 1. Al intermedio 5 (0,8 g, 3 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió exceso de cloruro de tionilo (1,5 ml, 21 mmol). Después de 24 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc como eluyentes para proporcionar (0,30 g, 35 %) 2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo LCMS (ESI) m/z: 304,8 (M+H).⁺

Etapa 2. A 1-(2,2-difluoroethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (15 mg, 0,076 mmol) y 2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (28 mg, 0,091 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió trimetilaluminio (0,11 ml, 0,23 mmol). Despues de 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró y se inactivó mediante la adición de TFA y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (1,9 mg, 4,1 %) del ejemplo 111. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,66-7,44 (m, 2H), 7,44-7,12 (m, 6H), 4,69-4,55 (m, 2H), 3,71 (s a, 2H). LCMS m/z = 470,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,19 min. [Método B]

Ejemplo 112. 2-(2-cloro-4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida

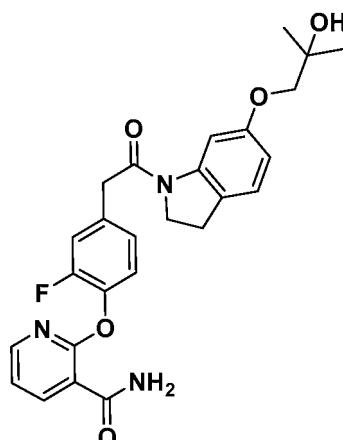


- 5 El ejemplo **112** (4 mg, 7 % de rendimiento) se fabricó de una manera similar a la del ejemplo **108** sustituyendo el intermedio **4** por el intermedio **5**. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39-8,07 (m, 2H), 7,79 (d a, J = 12,8 Hz, 2H), 7,64 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (d a, J = 13,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,24 (dd a, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,21 (s, 6H), LCMS m/z = 526,9 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,45 min. [Método A]
- 10 **Ejemplo 113.** 2-(2-chloro-4-(2-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida



- 15 El ejemplo **113** (2 mg, 3 % de rendimiento) se fabricó de una manera similar a la del ejemplo **108** sustituyendo 1-((2-amino-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-7-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol por 1-((2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39-8,07 (m, 2H), 7,79 (d a, J = 12,8 Hz, 2H), 7,64 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,56 (d a, J = 13,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,24 (dd a, J = 7,2, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 4,03-3,84 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 1,21 (s, 6H), LCMS m/z = 579,2 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,69 min. [Método A]

Ejemplo 114. 2-(2-fluoro-4-(2-(6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)indolin-1-il)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida (no de acuerdo con la invención)

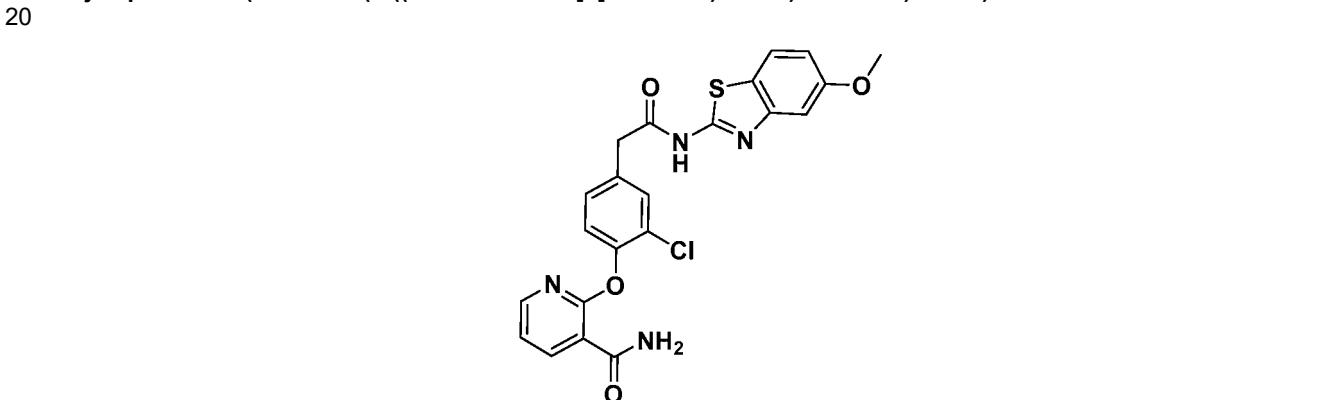


Etapa 1. Se obtuvo 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)indolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,40 mmol, 94 % de rendimiento) en forma de un aceite transparente de una manera similar a la descrita en el ejemplo 3, sustituyendo 6-hidroxiindolin-1-carboxilato de *terc*-butilo por 2-aminobenzo[d]tiazol-5-ol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,45 (m, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,04 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,16 (s a, 1H), 1,59 (s a, 9H), 1,35 (s, 6H), LCMS (ESI) m/z: 308,1 (M+H).⁺

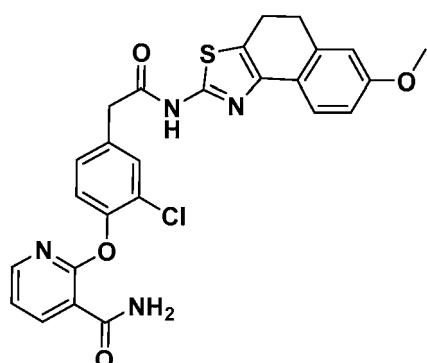
Etapa 2. A 6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)indolin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,12 g, 0,40 mmol) en DCM se le añadió exceso de HCl 4 N en dioxano (5 ml) y se dejó en agitación 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(indolin-6-iloxi)-2-metilpropan-2-ol, HCl (98 mg, 100 % de rendimiento) en forma de una película oscura. LCMS (ESI) m/z: 208,1 (M+H).⁺

Etapa 3. 1-(indolin-6-iloxi)-2-metilpropan-2-ol. Se acopló HCl a ácido 2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acético, HCl como se describe en el ejemplo 3 para proporcionar el ejemplo 114 (4 mg, 11 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,23-8,13 (m, 2H), 7,88 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,13 (dd, J = 19,1, 8,2 Hz, 2H), 6,57 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 3,95-3,86 (m, 2H), 3,21-3,03 (m, 2H), 1,17 (s, 6H). LCMS m/z = 480,3 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,48 min. [Método A]

Ejemplo 115. 2-(2-cloro-4-(2-((5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida

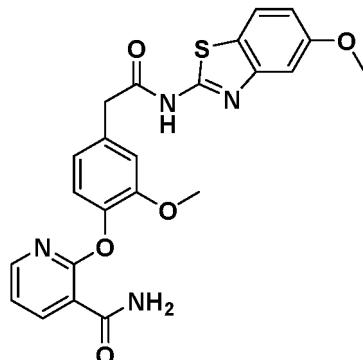


Ejemplo 116. 2-(2-cloro-4-(2-((7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida



El ejemplo **116** (4,3 mg, 7,2 % de rendimiento) se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo **115** sustituyendo 7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-amina, HBr por 5-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28-8,12 (m, 2H), 7,87-7,73 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 1H), 6,96-6,60 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,06-2,93 (m, 2H), 2,93-2,82 (m, 2H). LCMS m/z = 521,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,87 min. [Método B]

Ejemplo 117. 2-(2-metoxi-4-(2-((5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida



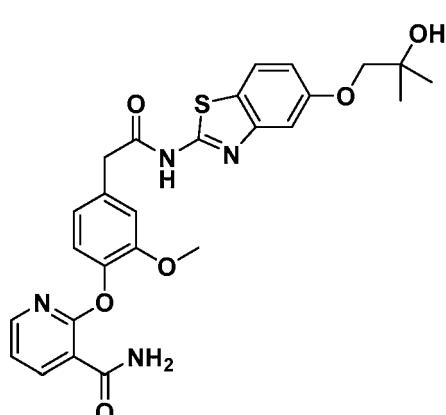
10 *Etapa 1.* A 2-cloronicotinonitrilo (0,31 g, 2,2 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de etilo (0,50 g, 2,2 mmol) y K₂CO₃ (0,70 g, 4,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua y el sólido resultante se recogió y secó al vacío para proporcionar 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (55 mg, 79 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo.

15 LCMS (ESI) m/z: 313,1 (M+H).⁺ RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (dd, J = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 4,21 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,38-1,27 (m, 3H).

20 *Etapa 2.* A 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)acetato de etilo (50 mg, 0,16 mmol) y 5-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina (0,032 g, 0,18 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió Me₃Al (0,24 ml, 0,48 mmol). Después de 5 minutos, la mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N (2 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml) y las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ sat. y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-N-(5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)acetamida LCMS (ESI) m/z: 447,1 (M+H).⁺

25 *Etapa 3.* 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil)-N-(5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)acetamida se convirtió en la carboxamida **117** como se describe en el ejemplo **115** y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar ejemplo **117** (2,3 mg, 2,3 % de rendimiento). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (dd, J = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22-7,13 (m, 3H), 7,04-6,88 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 5H), 3,68 (s, 3H) LCMS m/z = 465,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 95 % con un tiempo de retención de 1,49 min. [Método A]

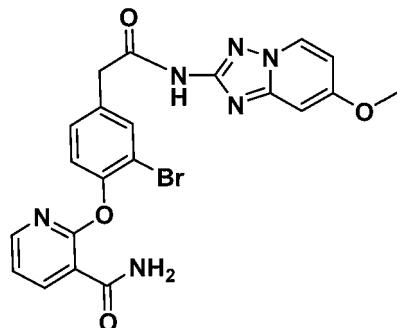
Ejemplo 118. 2-(4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-metoxifenoxyl)nicotinamida



35 El ejemplo **118** (2,6 mg, 4,0 % de rendimiento) se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo **115** sustituyendo 1-((2-aminobenzo[d]tiazol-5-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol (ejemplo **3**, etapa 1) por 5-metoxibenzo[d]tiazol-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,14 (d a, J = 3,0 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,71 (s a,

1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,23-7,13 (m, 3H), 7,05 (dd a, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,57 (s a, 1H), 3,17 (s, 1H), 1,21 (s, 6H). LCMS m/z = 522,9 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 95 % con un tiempo de retención de 1,42 min. [Método B]

5 **Ejemplo 119. 2-(2-bromo-4-(2-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida**



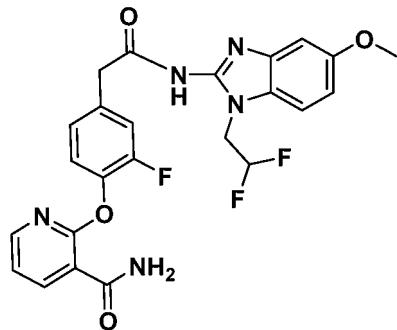
10 *Etapa 1.* A 2-cloronicotinonitrilo (3,4 g, 24 mmol) en DMSO (20 ml) se le añadió ácido 2-(3-bromo-4-hidroxifenil)acético (5,6 g, 24 mmol) y K_2CO_3 (7,4 g, 53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 24 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua, se acidificó con HCl, se filtró para proporcionar ácido 2-(3-bromo-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético (7,8 g, 96 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,32 (dd, J = 5,0, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,6, 5,0 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H). LCMS (ESI) m/z: 333-334,9 (M+H).⁺

15

20 *Etapa 2.* A una suspensión de ácido 2-(3-bromo-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acético (0,8 g, 2,5 mmol) en DCE (5 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,8 ml, 24 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 2-(3-bromo-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acetilo (0,88 g, 100 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. LCMS (ESI) m/z: 346-348,9 (M+H)⁺ para el éster metílico.

25 *Etapa 3.* El ejemplo 119 (1,8 mg, 3,0 % de rendimiento) se preparó de una manera similar a la descrita para el ejemplo 8 usando cloruro de 2-(3-bromo-4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)fenil)acetilo y 7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,06-10,88 (m, 1H), 8,62 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,16 (dd, J = 4,6, 1,5 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,75 (s a, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,06 (s a, 1H), 6,77 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,56 (s, 3H). LCMS m/z = 496,7 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 98 % con un tiempo de retención de 1,03 min. [Método A]

30 **Ejemplo 120. 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroethyl)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida**



35 *Etapa 1.* A 5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (0,34 g, 2,1 mmol) y 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,4 g, 2 mmol) en DMF (5 ml), enfriados a 0 °C, se les añadió NaH (0,17 g, 4,2 mmol) en aceite y la mezcla de reacción se agitó a t. Despues de 72 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron ($MgSO_4$). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con DCM/MeOH al 0-10 % para proporcionar 0,2 g de una espuma de color pardo en forma de una mezcla de isómeros. LCMS (ESI) m/z: 228,0 (M+H).⁺ La purificación de una muestra de 160 mg de esta mezcla de isómeros mediante SFC proporcionó 1-(2,2-difluoroethyl)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (27 mg, 25 % de rendimiento) y 1-(2,2-difluoroethyl)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (58 mg, 51 % de rendimiento).

40

Etapa 2. A una suspensión del intermedio **1** (2,2 g, 8,1 mmol) en DCE (16 ml) se le añadió SOCl_2 (5,9 ml, 81 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. La reacción se hizo transparente y se agitó durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar cloruro de 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetilo (2,3 g, 98 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

5 *Etapa 3.* A cloruro de 2-(4-((3-cianopiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetilo (33 mg, 0,11 mmol) en THF (2 ml) y piridina (28 μl , 0,34 mmol) se le añadió 1-(2,2-difluoroethyl)-5-metoxi-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-amina (26 mg, 0,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se oxidó como se describe en el ejemplo **115** para proporcionar el ejemplo **120** (2,8 mg, 3,8 % de rendimiento); RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29-8,13 (m, 2H), 7,79-7,69 (m, 1H), 7,67-7,58 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 7,16 (s a, 1H), 6,86 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55-6,19 (m, 2H), 4,64-4,56 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 2H). LCMS m/z = 500,1 ($\text{M}+\text{H}$).[†] Pureza por HPLC 95 % con un tiempo de retención de 1,18 min. [Método B]

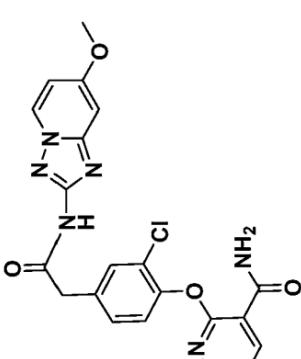
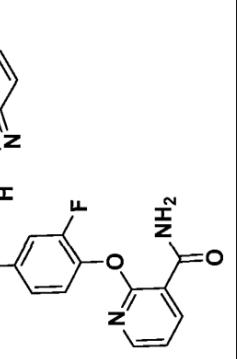
10 Los ejemplos 121-131 se prepararon como se ha descrito siguiendo el procedimiento general para el ejemplo 8 o el
15 ejemplo 9 y el intermedio 8

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	HRMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
1121		2-(2-chloro-4-((2-((5-(difluoromethoxy)furan-2-yl)amino)-2-oxoethyl)phenoxyl)nicotinamida	¹ H RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,30-8,14 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67-7,52 (m, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 7,19 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H),	506,2	1,67 Método B
1122		2-(4-(2-((1H-indazol-3-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-chlorofenoxy)nicotinamida	¹ H RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,66 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 7,88-7,69 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 4H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (t a, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H).	422,1	1,16 Método A

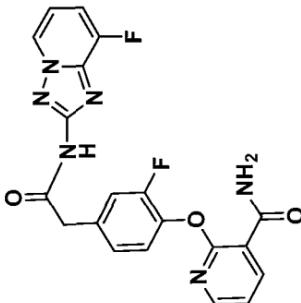
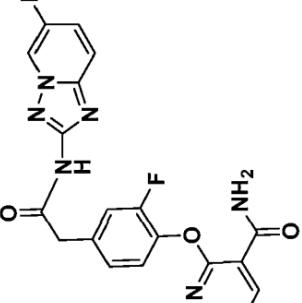
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
123		2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroethyl)-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37-8,04 (m, 3H), 7,83 (s a, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,42 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,9, 1,8 Hz, 1H), 6,49-6,15 (m, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,77 (s, 3H)	500,0	1,50 Método A
124		2-(4-(2-((7-methoxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-oxoethyl)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,07-10,88 (m, 1H), 8,62 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,25-8,07 (m, 2H), 7,81 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,38 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,14 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (d a, J = 2,4 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,50 (s, 3H)	419,0	0,99 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
125		2-(2-chloro-4-((2-((7-metoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-alpiridin-2-yl]amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,99 (s, a, 1H), 8,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (s a, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,63 (s, 3H)	452,8	1,01 Método A
126		2-(2-fluoro-4-((5-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-alpiridin-2-yl]amino)jeti)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz,) δ 8,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 7,9, 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dc, J = 7,5, 4,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H)	474,9	1,18 Método A

(continuación)

Nº Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
127		2-(2-fluoro-4-(2-((8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,28 (s a, 1H), 8,77 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 8,27-8,13 (m, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,24 (t a, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16-7,02 (m, 1H), 3,83 (s a, 2H)	424,9	0,99 Método A
128		2-(2-fluoro-4-(2-((6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,24 (s a, 1H), 8,60-425,1 8,32 (m, 1H), 8,28-8,12 (m, 2H), 7,82 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,77 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 3,83 (s a, 2H), 1,25 (s a, 1H)		1,05 Método A

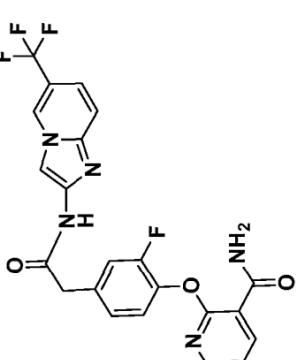
(continuación)

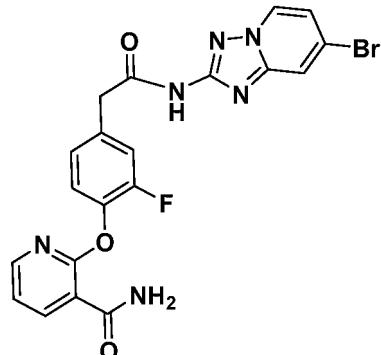
N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
129		2-(2-fluoro-4-{2-oxo-2-[(6-(trifluoromethyl)-[1,2,4]triazolo[1,5-d]pyridin-2-yl)amino]ethyl}fenoxyl)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,39-8,11 (m, 2H), 8,01-7,90 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,24 (t a, J = 8,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,85 (s a, 2H)	475,1	1,22 Método A
130		2-(4-(2-(6,7-dimethyl-[1,2,4]triazolo[1,5-d]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorofenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,36-8,10 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40-7,29 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 2H), 3,80 (s a, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,25 (s, 1H)	435,2	1,04 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
131		2-(4-(2-((5,6-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-al]pyridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d a, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 8,18 (d a, <i>J</i> = 3,9 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,23 (t a, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 3,84 (s a, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,66 (s a, 1H)	435,0	1,08 Método A
132		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((7-(trifluoromethyl)-1,2,4-triazolo[1,5-al]pyridin-2-yl)amino)ethyl)phenoxy)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,38 (s a, 1H), 9,10 (d a, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,24-8,17 (m, 2H), 7,91-7,84 (m, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,46 (d a, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 7,27 (t a, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 3,93 (s, 2H)	474,9	1,19 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	¹ H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
133		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(6-(trifluoromethyl)imidazo[1,2-b]pyridin-2-yl)amino)ethyl)fenoxymicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,18 (t a, J = 6,9 Hz, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,46 (d a, J = 9,5 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 3,78 (s, 2H)	474,1	1,35 Método B

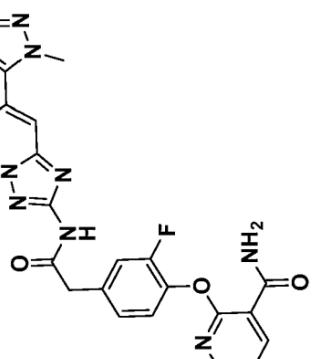
Ejemplo 134. 2-(4-(2-((7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida

- 5 Se fabricó 2-(4-((7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida **134** (0,17 g, 30 %) mediante el acoplamiento del intermedio **2** con 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina, seguido de oxidación con H₂O₂ según se describe para el intermedio **8**. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,18 (s a, 1H), 8,96-8,69 (m, 1H), 8,40-8,15 (m, 3H), 8,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 2H), 3,83 (s a, 2H), LCMS m/z = 487,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 96 % con un tiempo de retención de 1,12 min.
- 10 [Método A]

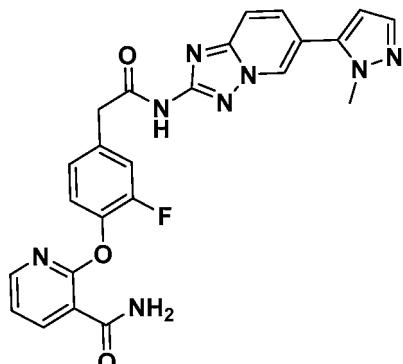
Los ejemplos 135-137 se prepararon siguiendo el procedimiento general usado para el ejemplo 4

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
135		2-(4-(2-(7-(1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-fluoroethoxy)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,29-8,14 (m, 3H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,41 (s, 3H)	523,1	1,05 Método A
136		2-(4-(2-(7-(1,3-di methyl-1H-pyrazol-4-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-yl)amino)-2-fluoroethoxy)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,80 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 8,29-8,14 (m, 3H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45-7,31 (m, 2H), 7,28-7,14 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,55 (s, 1H), 2,41 (s, 3H)	501,1	1,0 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
137		2-(2-fluoro-4-(2-((7-(1-methyl-1H-pyrazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-2-il)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,16 (s a, 1H), 8,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,32-8,14 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s a, 1H), 7,80 (s a, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,45-7,29 (m, 3H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s a, 2H)	486,9	0,98 Método A

Ejemplo 138. 2-(2-fluoro-4-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida

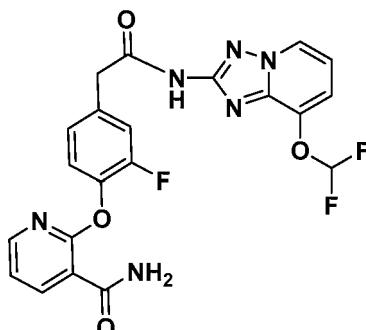


5

Etapa 1. Se fabricó 2-(4-(2-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida (28 mg, 7,0 % de rendimiento) usando un procedimiento similar al del ejemplo 134 sustituyendo 6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina por 7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina. LCMS m/z = 485-488,1 (M+H).⁺

10 *Etapa 2.* El ejemplo 138 (1,4 mg, 4,0 % de rendimiento) se fabricó usando una reacción de Suzuki con 2-(4-(2-((6-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida y 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol como se describe en el ejemplo 4. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,15 (s, 1H), 8,27-8,15 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H), 7,54 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 2H), 7,28-7,15 (m, 2H), 6,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 2,56 (s, 1H). LCMS m/z = 486,9 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 96 % con un tiempo de retención de 0,98 min. [Método A]

15 **Ejemplo 139.** 2-(4-(2-((8-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida

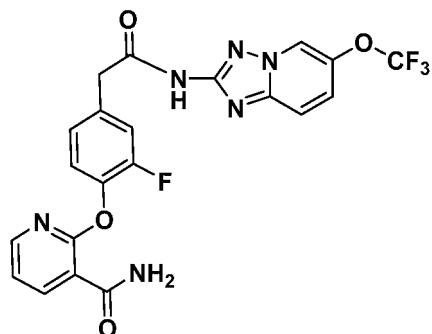


20

Etapa 1. A 3-(difluorometoxi)piridin-2-amina (0,20 g, 1,2 mmol) en dioxano (2 ml) se le añadió carbonisotiocianatidato de O-etilo (0,16 ml, 1,4 mmol), después de 2 h, se añadieron EtOH (3 ml), clorhidrato de hidroxilamina (0,4 g, 6 mmol) y DIET (0,7 ml, 4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de 48 h, un sólido de color blanco se eliminó por filtración y el filtrado se concentró, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La 8-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina se recogió (0,25 g) y se usó sin más purificación. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,43 (s a, 2H), 8,48 (dd, J = 6,7, 1,0 Hz, 1H), 7,72-7,40 (m, 1H), 7,38-7,22 (m, 1H), 6,87 (dd, J = 7,9, 6,6 Hz, 1H).

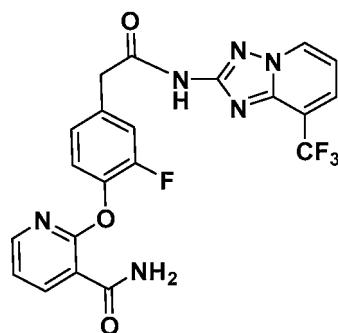
25 30 *Etapa 2.* El ejemplo 139 (5,6 mg, 9,5 % de rendimiento) se preparó mediante acoplamiento de 8-(difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-amina y el intermedio 2, seguido de oxidación como se describe en el intermedio 8. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s a, 1H), 8,78 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,25-8,13 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 2H), 7,15 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,83 (s a, 2H). LCMS m/z = 473,0 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 99 % con un tiempo de retención de 1,08 min. [Método B]

35 **Ejemplo 140.** 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-(6-(trifluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida



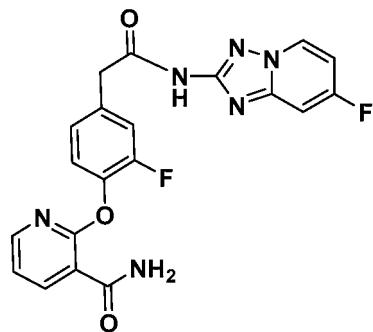
El ejemplo **140** (2,2 mg, 3,5 % de rendimiento) se preparó usando el mismo procedimiento del ejemplo **139** sustituyendo 5-(trifluorometoxi)piridin-2-amina en la etapa 1 por 3-(difluorometoxi)piridin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s a, 1H), 8,21 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,18 (d a, J = 3,6 Hz, 1H), 7,87-7,72 (m, 3H), 7,71 (s a, 1H), 7,63 (s a, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 2H), 3,85 (s a, 2H). LCMS m/z = 491,0 (M+H).[†] Pureza por HPLC 97 % con un tiempo de retención de 1,40 min. [Método A]

5 **Ejemplo 141** 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-
10 il)amino)ethyl)fenoxi)nicotinamida



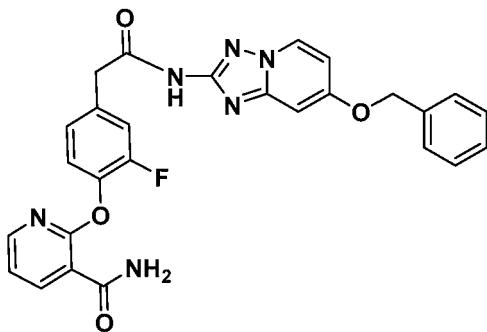
15 El ejemplo **141** (3,5 mg, 5,7 % de rendimiento) se preparó usando el mismo procedimiento del ejemplo **139** sustituyendo 3-(trifluorometil)piridin-2-amina en la etapa 1 por 3-(difluorometoxi)piridin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s a, 1H), 9,17 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 8,33-8,16 (m, 2H), 8,14 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,48-7,34 (m, 2H), 7,31 (t a, J = 7,0 Hz, 1H), 7,26 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (s a, 2H). LCMS m/z = 475,0 (M+H).[†] Pureza por HPLC 96 % con un tiempo de retención de 1,17 min. [Método B]

20 **Ejemplo 142.** 2-(2-fluoro-4-(2-((7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida



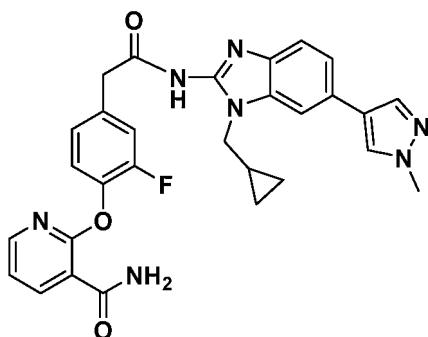
25 El ejemplo **142** (0,6 mg, 1 % de rendimiento) se preparó usando el mismo procedimiento del ejemplo **139** sustituyendo la 4-fluoropiridin-2-amina en la etapa 1 por 3-(difluorometoxi)piridin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,04-8,79 (m, 1H), 8,21 (d a, J = 7,5 Hz, 1H), 8,19 (d a, J = 4,6 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,64 (s a, 1H), 7,57 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,14 (td, J = 7,7, 2,5 Hz, 1H), 3,85 (s a, 2H). LCMS m/z = 425,1 (M+H).[†] Pureza por HPLC 97 % con un tiempo de retención de 0,93 min. [Método A]

30 **Ejemplo 143.** 2-(4-(2-((7-(benciloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-
fluorofenoxi)nicotinamida



El ejemplo **143** (1,3 mg, 2 % de rendimiento) se preparó mediante un procedimiento similar al del ejemplo **139** sustituyendo 4-(bencíloxi)piridin-2-amina en la etapa 1 por 3-(difluorometoxi)piridin-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (d a, J = 7,3 Hz, 1H), 8,26-8,16 (m, 2H), 7,84 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,53 (d a, J = 7,3 Hz, 2H), 7,45 (t a, J = 7,3 Hz, 2H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,30-7,17 (m, 3H), 6,86 (dd a, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,93 (s, 2H). LCMS m/z = 513,2 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 94 % con un tiempo de retención de 1,45 min. [Método B]

- 5 Ejemplo **144**. 2-(4-(2-((1-(cyclopropylmethyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida
- 10



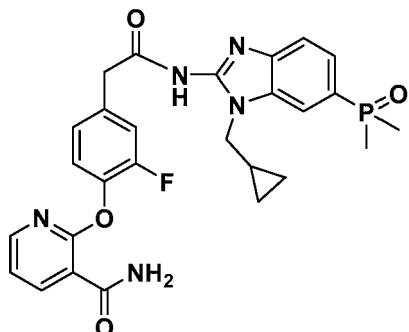
- 15 *Etapa 1.* A 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (0,60 g, 2,5 mmol) en THF (2 ml), enfriado a 0 °C, se le añadió ciclopripilmetanamina (0,19 g, 2,7 mmol) y DIEA (0,5 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a t a durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetona (3 ml)/agua (1,5 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente NH₄Cl (0,70 g, 12 mmol) y cinc (1,6 g, 25 mmol). El cinc se eliminó por filtración, la acetona se concentró a presión reducida. La capa acuosa se repartió con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice y se eluyó con DCM/MeOH al 0-10 % para proporcionar 5-bromo-N1-(ciclopripilmetil)bencen-1,2-diamina (0,40 g, 67 % de rendimiento) en forma de un aceite oscuro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,88-6,71 (m, 1H), 6,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,33 (d a, J = 7,7 Hz, 1H), 3,79-3,40 (m, 1H), 3,08-2,84 (m, 2H), 1,13-0,99 (m, 1H), 0,71-0,54 (m, 2H), 0,40-0,12 (m, 2H).
- 20

- 25 *Etapa 2.* 5-bromo-N1-(ciclopripilmetil)bencen-1,2-diamina (0,40 g, 1,7 mmol) y bromuro ciánico (0,26 g, 2,5 mmol) se agitaron en MeOH (6,6 ml)/H₂O (1,6 ml) durante 18 h. Los disolventes se redujeron a presión reducida y después se inactivaron mediante la adición de hidróxido de amonio. Despues de diluir con agua, se eliminó un sólido de color pardo oscuro por filtración para proporcionar 6-bromo-1-(ciclopripilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (0,36 g, 83 % de rendimiento). LCMS (ESI) m/z: 265-267,9 (M+H).⁺ RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,53 (s, 2H), 3,92 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,32-1,12 (m, 1H), 0,63-0,25 (m, 4H).

- 30 *Etapa 3.* El intermedio **5** se acopló con 6-bromo-1-(ciclopripilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina como se describe en el ejemplo **2** para proporcionar 2-(4-(2-((6-bromo-1-(ciclopripilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida (72 mg, 36 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja. LCMS (ESI) m/z: 537-539,9 (M+H).⁺

- 35 *Etapa 4.* El ejemplo **144** (4,0 mg, 21 % de rendimiento) se fabricó de una manera similar a la del ejemplo **4**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39-8,08 (m, 4H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s a, 2H), 7,72 (s a, 1H), 7,42 (s a, 2H), 7,37-7,27 (m, 2H), 7,23 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (d a, J = 7,6 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 1,33 (m, 1H), 0,47 (s a, 4H). LCMS m/z = 540,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 99 % con un tiempo de retención de 1,19 min. [Método B]

Ejemplo **145**. 2-(4-(2-((1-(ciclopripilmetil)-6-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida

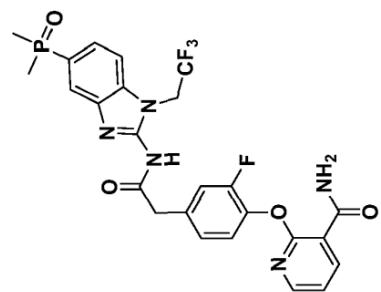
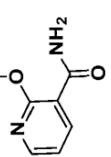


- 5 2-(4-(2-((6-bromo-1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide (32 mg, 0,060 mmol), óxido de dimetilfosfina (46. mg, 0,60 mmol) y TEA (25 μ l, 0,18 mmol) se combinaron en acetonitrilo (2,3 ml) y se desgasificaron con una corriente de N_2 . Despues de purgar durante 5 min, se añadió $(Ph_3P)_4Pd$ (0) (7 mg, 6 μ mol) y la mezcla de reacción se calentó con irradiación con microondas a 120 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar el ejemplo 145 (14 mg, 35 % de rendimiento). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,86 (d a, J = 10,7 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,59 (d a, J = 5,8 Hz, 2H), 7,44-7,28 (m, 2H), 7,23 (d a, J = 5,4 Hz, 2H), 4,05 (s a, 2H), 3,96-3,64 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,30 (s a, 1H), 0,47 (d a, J = 7,6 Hz, 3H), 0,32 (s a, 1H), LCMS m/z = 536,1 (M+H).[†] Pureza por HPLC 100 % con un tiempo de retención de 1,09 min. [Método A]
- 10

Los ejemplos 146-150 a continuación se prepararon siguiendo el procedimiento general usado para el ejemplo 145

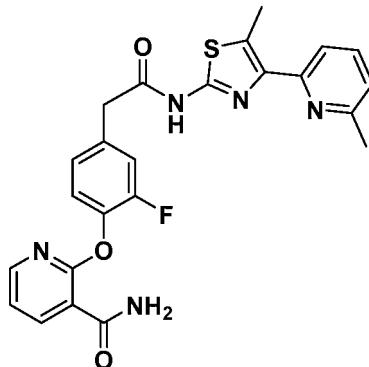
N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
146		2-(4-(2-((5-(dimethylaminophenyl)phosphoryl)benzodithiophenyl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,30-8,17 (m, 3H), 8,17-8,05 (m, 2H), 7,71 (s a, 1H), 7,66 (d a, J = 8,1 Hz, 2H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 3,94 (s a, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,70 (s, 3H)	499,1	1,04 Método A
147		2-(4-(2-((5-(dimethylaminophenyl)phosphoryl)benzodithiophenyl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s, 1H), 8,29-8,14 (m, 2H), 7,90 (d a, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (t a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s a, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,60 (t a, J = 7,9 Hz, 1H), 7,43-7,29 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 3,88 (s a, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,93 (s, 3H)	483,1	0,80 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
148		2-(4-((5-(dimethylaminophenyl)-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21 (d a, J = 7.4 Hz, 1H), 8,18 (d a, J = 3.1 Hz, 1H), 7,95 (d a, J = 11.6 Hz, 1H), 7,71 (s a, 2H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 5,24-5,07 (m, 2H), 3,82 (s a, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,67 (s, 3H)	564,1	1,16 Método A
149		2-(4-((6-(dimethylaminophenyl)-1H-imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,89 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,41-8,07 (m, 3H), 7,71 (s a, 1H), 7,65 (s a, 1H), 7,53 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,70 (s, 3H)	482,0	0,74 Método B

(continuación)

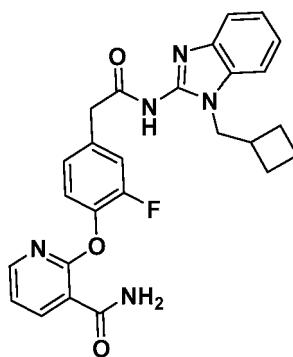
N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
150		2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroethyl)-6-(dimethylsotriyl)-1H-benzodjimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.22-8.15 (m, 2H), 7.83-546.2 (s a, 1H), 7.79 (s a, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 4H), 6.55-6.27 (m, 1H), 4.69 (t a, J = 14.3 Hz, 2H), 3.94-3.71 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)	0,95 Método B	

Ejemplo 151. 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida

- 5 *Etapa 1.* A 1-(6-metilpiridin-2-il)propan-1-ona (0,30 g, 2,0 mmol) y AcOH (3 ml), calentados a 90 °C, se les añadió Br₂ (0,10 ml, 2,0 mmol) en AcOH (1 ml). Después de 1 h, los disolventes se eliminaron a presión reducida y se añadieron EtOH (15 ml) y tiourea (0,15 g, 2,01 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 72 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió con NH₄OH 0,1 M (20 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml) y se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar 5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina (0,30 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,51 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 4,91 (s a, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z: 206,0 (M+H).⁺
- 10

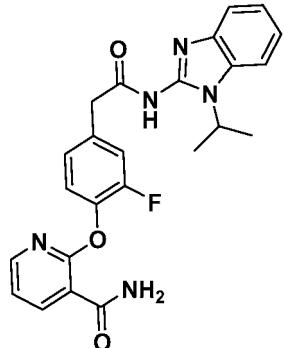
15 *Etapa 2.* El ejemplo 151 (6 mg, 8 % de rendimiento) se fabricó usando BOP para acoplar el intermedio 5 y 5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-amina como se describe en el ejemplo 2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,38 (s, 1H), 8,28-8,13 (m, 2H), 7,83 (s a, 1H), 7,79 (s a, 1H), 7,77-7,66 (m, 2H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 2H), 7,16 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), LCMS m/z = 478,1 (M+H).⁺ Pureza por HPLC 95 % con un tiempo de retención de 1,62 min. [Método A]

20 **Ejemplo 152. Preparación 2-(4-(2-((1-(ciclobutilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida**



- 25 *Etapa 1.* Se añadieron KOH (105 mg, 1,88 mmol) y (bromometil)ciclobutano (0,21 ml, 1,9 mmol) a una solución de 2-aminobenzoimidazol (250 mg, 1,87 mmol) en acetona (10 ml) y se calentó a 60 °C durante 8 h y después se dejó enfriar a ta. Después de agitar durante 48 h, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (DCM al 100 % a MeOH al 10 %/DCM al 90 %) para dar 1-(ciclobutilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,17-7,05 (m, 2H), 6,93-6,81 (m, 2H), 6,33 (s, 2H), 4,00 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,80-2,66 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 6H). LCMS m/z = 202,0 (M+H).⁺
- 30

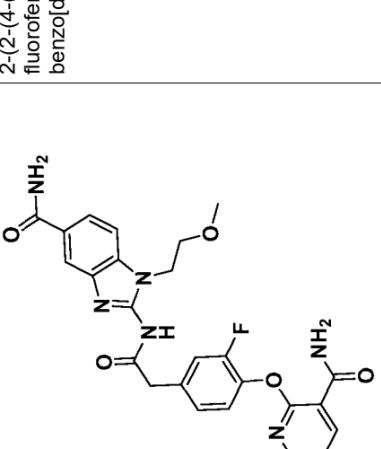
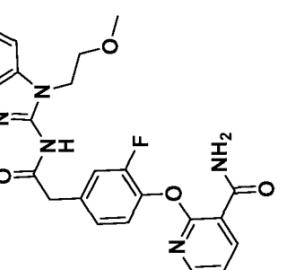
35 *Etapa 2.* El intermedio 2 (72 mg, 0,25 mmol) se añadió a una solución de 1-(ciclobutilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (50 mg, 0,20 mmol) y piridina (60 μ l, 0,70 mmol) en THF a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a ta. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (DCM al 100 % a MeOH al 10 %/DCM al 90 %) para dar un sólido de color castaño. El nitrilo se hidrolizó a la amida primaria de manera similar a la descrita en el ejemplo 8 para proporcionar el ejemplo 152 (25 mg, 17 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21-8,15 (m, 2H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,72-7,62 (m, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,42-7,29 (m, 4H), 7,24 (dd, J = 7,4, 5,0 Hz, 2H), 4,29 (s a, 2H), 3,89 (s a, 2H), 2,80 (dt, J = 15,1, 7,5 Hz, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 4H). LCMS m/z = 474,0 (M+H).⁺ Pureza por HPLC: 98 % con un tiempo de retención de 8,37 min. [Método C].

Ejemplo 153. 2-(2-fluoro-4-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-fenoxi)nicotinamida

- 5 *Etapa 1.* Se preparó 1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (110 mg, 34 %) de una manera similar a la descrita para la etapa 1 del ejemplo **152** sustituyendo (bromometil)ciclobutano por 2-bromopropano. LCMS m/z = 176.1 (M+H).⁺
- 10 *Etapa 2.* Se preparó 2-(2-fluoro-4-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-fenoxi)nicotinamida **153** (49 mg, 13 %) de una manera similar a la del ejemplo **152** sustituyendo 1-(ciclobutilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina por 1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-amina. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,16 (m, 2H), 7,84-7,77 (m, 3H), 7,62 (s a, 1H), 7,39-7,30 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 2H), 5,04-4,96 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,58 (s, 3H). LCMS m/z = 448,0 (M+H).⁺ Pureza por HPLC: 93 % con un tiempo de retención de 7,49 min. [Método C].
- 15 Los ejemplos 154-177 se prepararon siguiendo el procedimiento general usado para el ejemplo 152.

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
154		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((1-(3,3,3-trifluoropropyl)-1H-benzod[1,3-d]imidazol-2-yl)-amino)ethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-8.13 (m, 2H), 7.77 (s a, 2H), 7.53 (s a, 2H), 7.35-7.19 (m, 6H), 4.40 (s a, 2H), 3.84-3.74 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H)	502,1	8,10 Método C
155		2-(2-fluoro-4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-benzod[1,3-d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23-8.14 (m, 2H), 7.74-7.59 (m, 2H), 7.60-7.53 (m, 2H), 7.36-7.21 (m, 7H), 4.38 (t a, J = 5.3 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H)	464.2	1,34 Método A

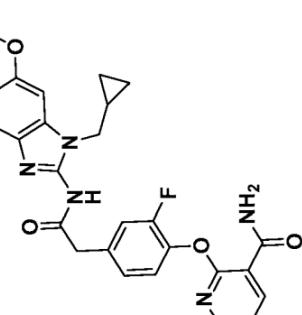
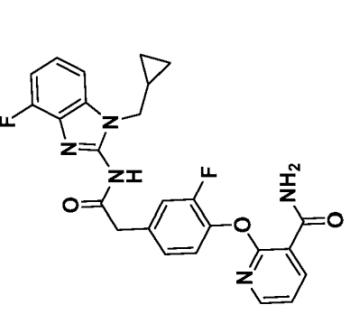
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
156		2-(2-(4-((3-carbamoylpiridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)acetamido)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,26-8,14 (m, 2H), 8,03 (s a, 1H), 7,77 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 2H), 7,52 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 2H), 4,28 (t a, J = 4,9 Hz, 2H), 3,85-3,68 (m, 2H), 3,64 (s a, 1H), 3,35-3,28 (m, 1H), 3,22-3,13 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 3H)	507,1	1,03 Método A
157		2-(2-fluoro-4-(2-((6-methoxy-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxyl)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,21-8,13 (m, 2H), 7,80 (d a, J = 13,1 Hz, 2H), 7,44-7,30 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 4,39-4,21 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 4H), 3,73-3,49 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 2H)	494,1	1,38 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
158		2-(2-(4-((3-carbamolpiridin-2-yl)oxy)-3-fluorophenyl)acetamido)-1-(2-methoxyethyl)-1H-benzod[1,3]diazol-6-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,19-8,14 (m, 2H), 8,06-8,00 (m, 1H), 7,96 (s a, 1H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,25-7,19 (m, 2H), 4,30 (t a, J = 5,0 Hz, 2H), 3,79-3,63 (m, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,56-2,53 (m, 3H)	507,2	1,02 Método B
159		2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-yl)methyl)-1H-benzod[1,3]diazol-2-yl)amino)ethyl)-fenoxycinnotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,14 (m, 2H), 7,67 (s a, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,27-7,18 (m, 4H), 4,00 (d a, J = 7,2 Hz, 2H), 3,81-3,73 (m, 4H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 1,40-1,24 (m, 4H)	504,3	1,44 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
160		2-(4-((1-(cyclopropylmethyl)-6-methoxy-1H-benzod[d]imidazo[2-4]i)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23-8.15 (m, 2H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.15-7.11 (m, 1H), 6.82 (d a, J = 8.6 Hz, 1H), 3.99 (d a, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85-3.79 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 1H), 0.48-0.36 (m, 4H)	490,3	1,68 Método A
161		2-(4-((1-(cyclopropylmethyl)-4-fluoro-1H-benzod[d]imidazo[2-4]i)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21-8.14 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.82 (s a, 1H), 3.58-3.46 (m, 2H), 1.17-1.07 (m, 1H), 0.43-0.37 (m, 2H), 0.30-0.23 (m, 2H)	478,2	1,68 Método A

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LC/MS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
162		2-(4-((1-(cyclopropylmethyl)-5-methoxy-1H-benzod[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-5-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20-8,14 (m, 2H), 7,80 (d a, J = 12,5 Hz, 2H), 7,57 (d a, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,13 (d a, J = 2,1 Hz, 1H), 6,94 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 4,09 (d a, J = 6,4 Hz, 2H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,23 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 0,50-0,44 (m, 2H), 0,44-0,37 (m, 2H)	490,2	1,25 Método B
163		2-(4-((1-(cyclopropylmethyl)-4-methoxy-1H-benzod[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-5-fluorophenoxy)nicotinamida	No RMN por SCP	490,3	1,29 Método A

(continuación)

Nº Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
164		2-(4-((1-(cyclopropylmethyl)-7-fluoro-1H-benzimidazo[2-1]il)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,18 (m, 1H), 8,16 (d a, J = 3,5 Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,67-7,61 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 4H), 7,07 (dd a, J = 11,6, 8,4 Hz, 1H), 4,01 (s a, 2H), 3,48-3,30 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 1H), 0,48-0,30 (m, 4H)	478,1	1,43 Método B
165		2-(4-((1-(cyclopropylmethyl)-5-fluoro-1H-benzimidazo[2-1]il)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,12 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62-7,50 (m, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,12-7,05 (m, 1H), 4,02-3,90 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 2H), 1,25-1,21 (m, 1H), 0,48-0,24 (m, 4H)	478,2	1,66 Método A

(continuación)

Nº Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H)*	Tiempo de retención de HPLC (min)
166		2-(4-((1-(2,2-difluoroethyl)-6-fluoro-1H-benzod[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorofenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.23-8.12 (m, 2H), 7.78-7.50 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 6.47-6.20 (m, 1H), 4.64-4.54 (m, 2H), 3.91-3.65 (m, 2H)	488,2	1,52 Método A
167		2-(4-((1-(cyclopropylmethyl)-1H-benzod[d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorofenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19-8.13 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.13 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 1H), 0.50-0.40 (m, 4H)	460,3	1,68 Método A

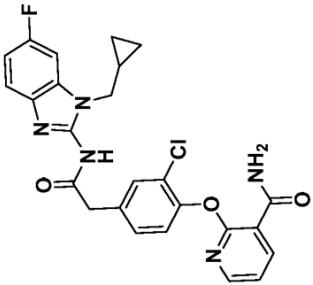
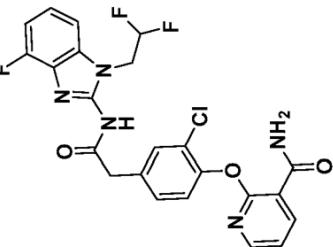
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
168		2-(4-(2-((1-(cyclopropylmethyl)-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.19-8.13 (m, 2H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.77 (s a, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 1H), 1.25-1.16 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 2H), 0.39-0.34 (m, 2H)	478.2	1,64 Método A
169		2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroethyl)-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.20-8.16 (m, 2H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.43 (d a, J = 7,9 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.06 (dd, J = 10,5, 8,4 Hz, 1H), 6.48-6.23 (m, 1H), 4.69-4.60 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 2H)	488.2	1,42 Método A

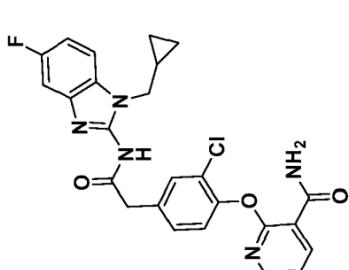
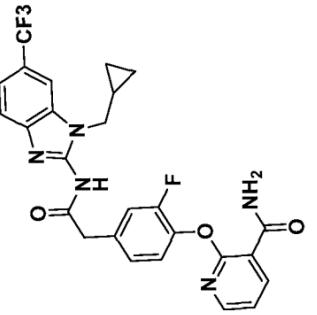
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
170		2-(4-(2-((6-(benciloxy)-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzod[1,2-d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoetyl)-2-fluorofenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,22-8,11 (m, 2H), 7,80 (d a, J = 12,8 Hz, 2H), 7,50-7,17 (m, 11H), 6,94-6,83 (m, 1H), 5,18-5,07 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 1,25-1,11 (m, 1H), 0,44-0,28 (m, 4H)	566,2	1,98 Método A
171		2-(2-cloro-4-(2-((1-(ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-benzod[1,2-d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoetyl)fenoxi)nicotinamida	RMN 1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,19 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,83-7,78 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,41-7,36 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 2H), 3,87-3,75 (m, 2H), 1,16-1,08 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 2H), 0,30-0,25 (m, 2H)	494,0	1,64 Método A

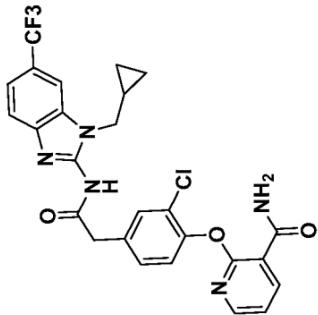
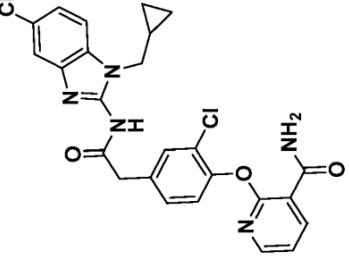
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
172		2-(2-chloro-4-(2-((1-(cyclopropylmethyl)-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (d a, J = 6.4 Hz, 1H), 8,14 (d a, J = 3.7 Hz, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,54 (d a, J = 9.5 Hz, 3H), 7,35 (d a, J = 4.3 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7.3, 4.9 Hz, 1H), 7,07 (s a, 1H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 2H), 1,21 (s a, 1H), 0,47-0,42 (m, 2H), 0,36 (s a, 2H)	494,2	1,78 Método A
173		2-(2-chloro-4-(2-((1-(2-(2-difluoroethyl)-4-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamide	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23-8,20 (m, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H), 6,47-6,22 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 2H), 3,87 (d a, J = 9,5 Hz, 2H), 3,49-3,44 (m, 1H)	504,2	1,44 Método B

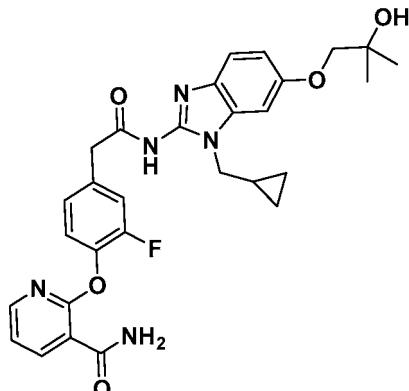
(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
174		2-(2-chloro-4-(2-((1-ciclopropilmetil)amino)-5-fluoro-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenox)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,24-8,19 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 3H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,11-7,03 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,23-1,12 (m, 1H), 0,47-0,26 (m, 4H)	494,0	1,66 Método A
175		2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)-2-fluorophenoxy)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (d a, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 8,08-8,01 (m, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 3H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 2H), 4,08-4,03 (m, 2H), 1,31-1,09 (m, 1H), 0,46-0,38 (m, 3H), 0,31-0,24 (m, 1H)	528,2	1,65 Método B

(continuación)

N.º Ejemplo	Estructura	Nombre	H RMN	LCMS (M+H) ⁺	Tiempo de retención de HPLC (min)
176		2-(2-chloro-4-((1-(cyclopropylmethyl)-6-(trifluoromethyl)-1H-benzod[1,2-d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-de) δ 8,23-8,19 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 8,01-7,92 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,72-7,63 (m, 1H), 7,56-7,50 (m, 2H), 7,36 (s a, 2H), 7,25-7,19 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 1H), 1,25-1,15 (m, 1H), 0,46-0,26 (m, 4H)	544,1	1,98 Método A
177		2-(2-chloro-4-((1-(cyclopropylmethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-benzod[1,2-d]imidazol-2-yl)amino)-2-oxoethyl)fenoxi)nicotinamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-de) δ 8,23-8,19 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,58-7,54 (m, 2H), 7,36 (d a, J = 5,5 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,3, 4,9 Hz, 1H), 4,02 (d a, J = 7,0 Hz, 2H), 1,25-1,19 (m, 1H), 0,47-0,30 (m, 4H)	544,1	1,76 Método B

Ejemplo 178. 2-(4-(2-((1-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida



5 *Etapa 1.* Una mezcla de 3-fluoro-4-nitrofenol (1,0 g, 6,4 mmol), (bromometil)benceno (0,80 ml, 7,0 mmol), K_2CO_3 (2,6 g, 19 mmol) y TBAI (16 mg, 0,050 mmol) se añadió a DMF (15 ml) y se agitó a ta. Después de agitar durante 18 h, se añadió agua (75 ml) y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración al vacío, se lavaron con agua y se secaron para dar 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno en forma de un sólido de color amarillo (1,5 g, 95%). RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 13,6, 2,6 Hz, 1H), 7,08-7,03 (m, 1H), 5,30-5,26 (m, 2H). LCMS m/z = 248,1 (M+H).⁺

10 *Etapa 2.* 4-(benciloxi)-2-fluoro-1-nitrobenceno (869 mg, 3,52 mmol), ciclopropilmetanamina (250 mg, 3,52 mmol) y Cs_2CO_3 (1,1 g, 3,5 mmol) se añadieron a ACN (15 ml) y se irradiaron a 120 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El intermedio se disolvió en EtOH (30 ml) y se trató con NH_4Cl (0,90 g, 18 mmol) en agua (15 ml). La solución se calentó a 60 °C antes de añadir Zn (3,4 g, 53 mmol). Después de 2 h, la mezcla se dejó enfriar a ta, se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . El residuo se purificó por cromatografía de fase normal para dar el producto deseado (396 mg, 42%). LCMS m/z = 269,1 (M+H).⁺

15 *Etapa 3.* A una solución de 5-(benciloxi)-N1-(ciclopropilmetil)bencen-1,2-diamina (0,40 g, 1,5 mmol) en MeOH (6 ml) y agua (1,5 ml), se le añadió bromuro ciánico (0,171 g, 1,62 mmol) y se agitó a ta. Después de 18 h, la mezcla de reacción se ajustó a pH = 9 mediante la adición de NH_4OH conc. y se diluyó con agua (75 ml). El sólido resultante se recogió y se secó mediante filtración al vacío para dar 6-(benciloxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina en forma de un sólido de color rojizo-anaranjado. LCMS m/z = 294,0 (M+H).⁺

20 *Etapa 4.* A una solución de 6-(benciloxi)-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina (200 mg, 0,682 mmol) en THF (15 ml), se le añadió TEA (0,095 ml, 0,68 mmol) y BOC-anhídrido (0,24 ml, 1,0 mmol). Después de agitar durante 18 h, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH, se trató con Pd/C (145 mg) y se sometió a atmósfera de hidrógeno (379,212 kPa (55 psi)). Después de 2 h, la suspensión se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró para dar (1-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (150 mg, 71%). LCMS m/z = 304,1 (M+H).⁺

25 *Etapa 5.* Se fabricó (1-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo de una manera similar a la de la etapa 1 del ejemplo 3 a partir de (1-(ciclopropilmetil)-6-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo. El material se llevó a la reacción siguiente sin más purificación. LCMS m/z = 376,1 (M+H).⁺

30 *Etapa 6.* Se disolvió (1-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)carbamato de *terc*-butilo (24 mg, 0,060 mmol) en HCl (4,0 M en dioxano) (320 μ l, 1,28 mmol) y se agitó a ta. Después de 1 h, se añadió más HCl (4,0 M en dioxano) (320 μ l, 1,28 mmol) y una gota de HCl (conc.) y la agitación continuó. Después de agitar durante un total de 6 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se colocó a alto vacío durante 14 h. 40 La sal HCl de 1-((2-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol se llevó a la reacción siguiente reacción sin más purificación. LCMS m/z = 276,1 (M+H).⁺

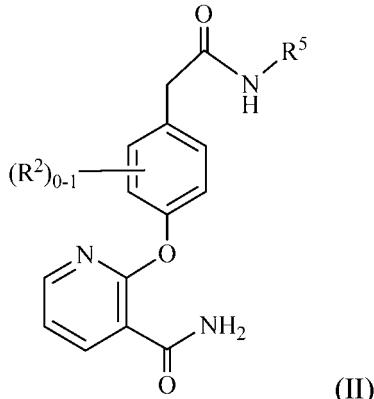
45 *Etapa 7.* Se preparó la 2-(4-(2-((1-(ciclopropilmetil)-6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida del ejemplo 178 (4,9 mg, 11%) de una manera similar a la del ejemplo 152 reemplazando 1-(ciclobutilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-amina por sal HCl de 1-((2-amino-1-(ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)oxi)-2-metilpropan-2-ol. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18-8,12 (m, 2H), 7,87-7,82 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 2H), 6,96 (d a, J =

ES 2 951 212 T3

8,9 Hz, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 1,29-1,16 (m, 8H), 0,52-0,39 (m, 4H). LCMS m/z = 548,3 (M+H).⁺ Pureza por HPLC: 96 % con un tiempo de retención de 1,54 min. [Método A].

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (II):



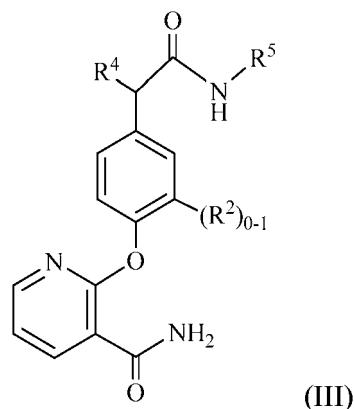
5

o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R² se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C₁₋₆;

- 10 R⁵ es un heterociclo de 4-15 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dicho heterociclo está sustituido con 1-4 R⁷;
- R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 15 R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nC(O)NR^aR^a, C(O)O-alquilo, SO₂alquilo, SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹.
- 20 R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 25 R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NR^aR^a, -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;
- 30 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alquenilo y heterociclo están sustituidos por 0-4 R^b;
- 35 R^b, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;
- 40 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contienen átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido por 0-2 R^d;
- R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;
- n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4;
- p, en cada caso, se selecciona independientemente entre 0, 1 y 2;
- o
- un compuesto que tiene la fórmula (III):

45

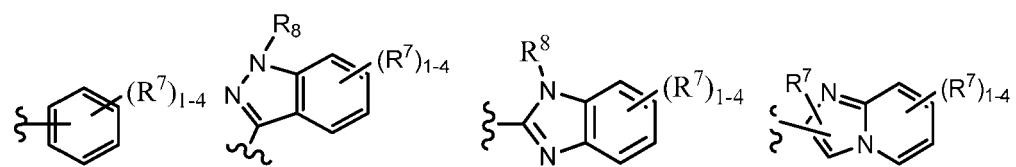
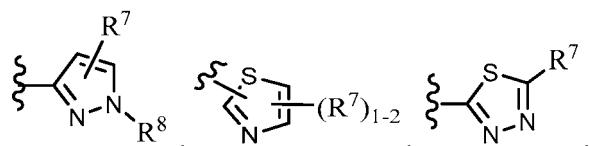


o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

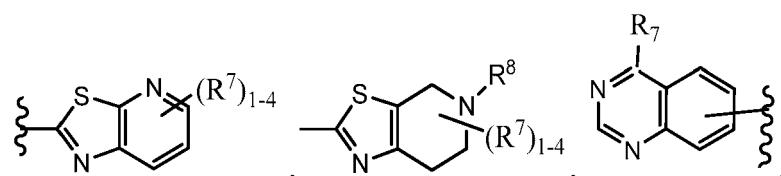
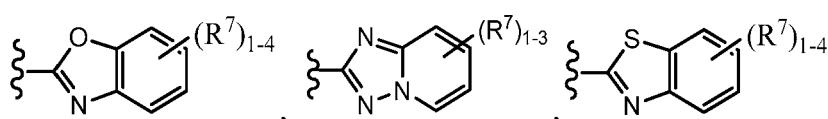
R² se selecciona entre F, Cl, Br y Oalquilo C₁₋₄;

5 R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R⁵ se selecciona entre

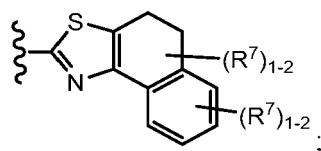


10



15

y



20 R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, -SO₂alquilo C₁₋₄, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -

25

NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -CO-carbociclo, -CO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , $-(CH_2)_n-C(O)alquilo$ C_{1-4} , $-(CH_2)_n-C(O)carbociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)heterociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-C(O)O-alquilo$, $-(CH_2)_n-C(O)O-carbociclo$, $-(CH_2)_n-C(O)O-heterociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2alquilo$, $-(CH_2)_n-SO_2carbociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2heterociclo$, $-(CH_2)_n-SO_2NR^aR^a$, $-(CH_2)_n-carbociclo$ y $-(CH_2)_n-heterociclo$, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^9 ,

como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_ncarbociclo, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)_nNR^aR^a, NR^aCO₂(alquilo C₁₋₄), S(O)_palquilo C₁₋₄, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-carbociclo, -(CR¹⁰R¹⁰)_n-heterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4

R^b ,

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alquileno y heterociclo están sustituidos por 0-4 R^b;

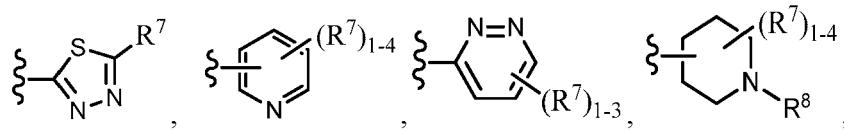
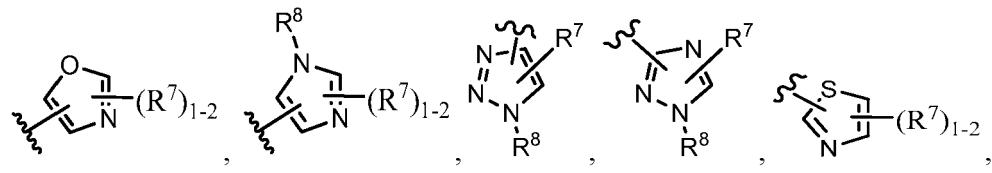
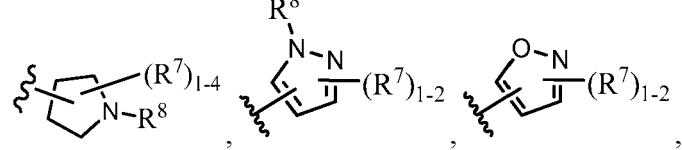
R^c , en cada caso, se selecciona independientemente de $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -fenilo y $-(CH_2)_n$ -heterociclo de 5 a 6 miembros que contienen átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C_{1-4}), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido por 0-2 R^d ; R^d , en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C_{1-4} , NH₂, NH(alquilo C_{1-4}), NH₂alquilo C_{1-4} , NHCO alquilo C_{1-4} , NHCO₂alquilo C_{1-4} , y resto que no sea una base de Brønsted.

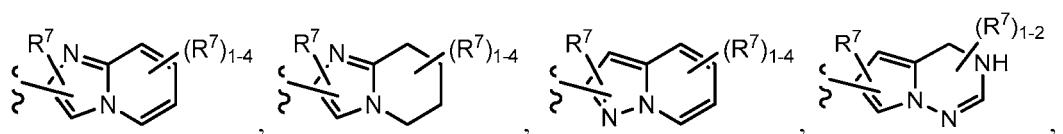
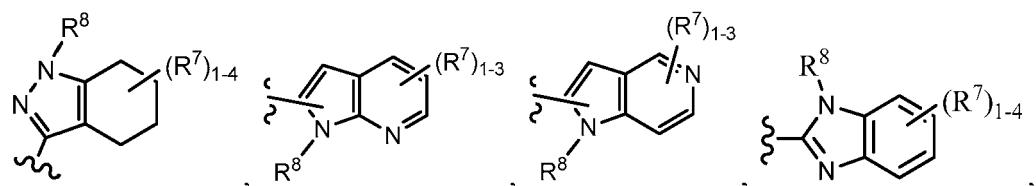
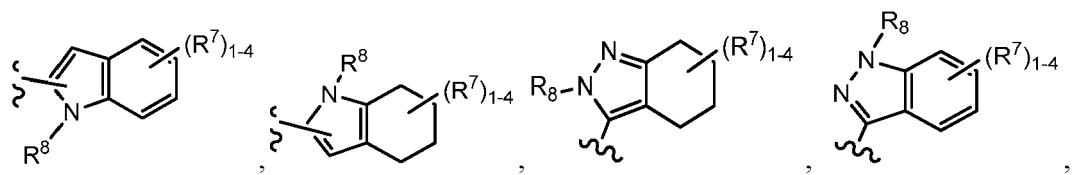
N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

del mismo, en donde

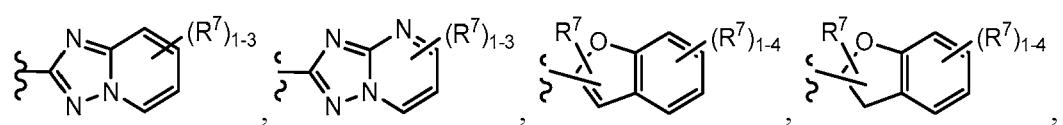
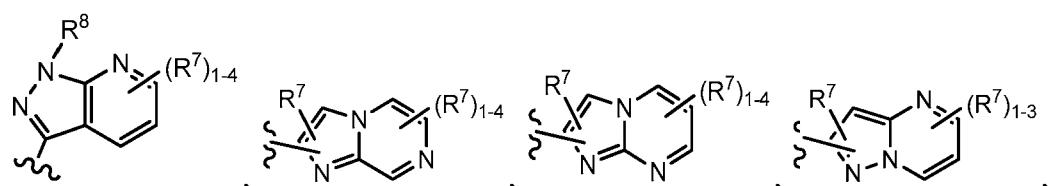
R^3 se selecciona independientemente entre R^1 , R^2 y R^4 ,
 R^5 se selecciona entre

R-3C Selection Criteria

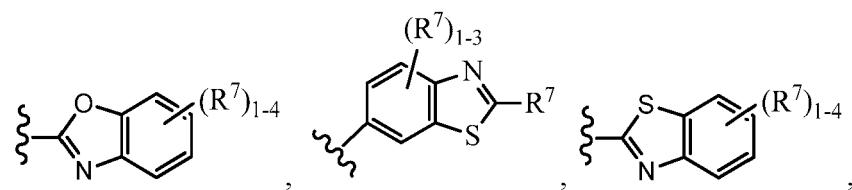
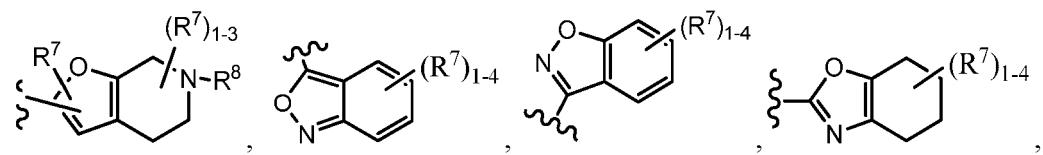


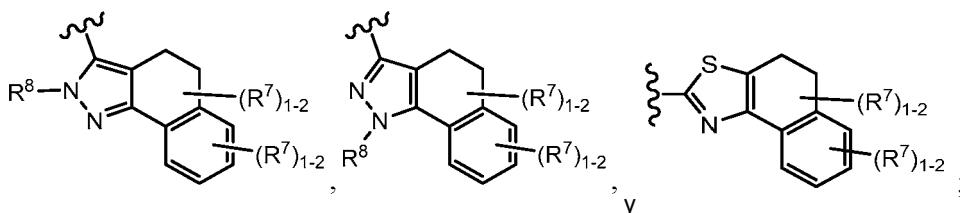
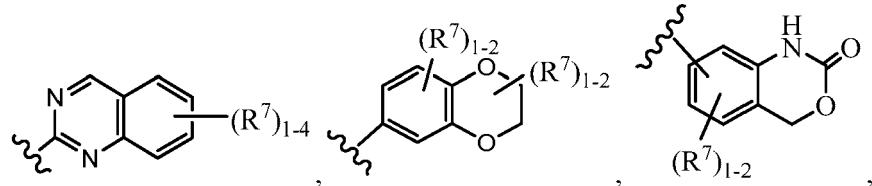
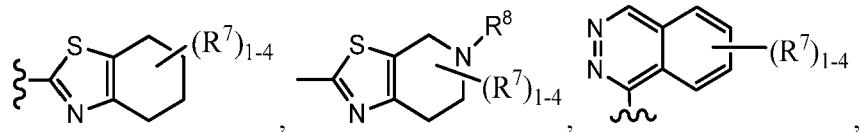


5



10





5

y

10 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NSO₂(alquilo C₁₋₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -(O(CH₂)_n)carbociclo, -(O(CH₂)_n)heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

15 R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; y

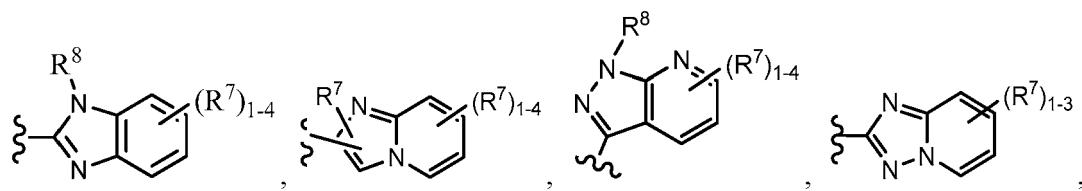
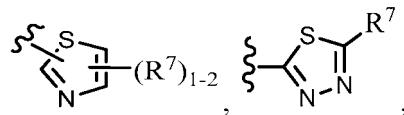
20 R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCONH₂, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)₍₂₋₄₎NH₂, -(CH₂)_n-heterociclo de 4-10 miembros.

20

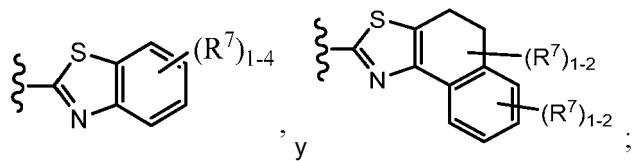
3. El compuesto (II) de la reivindicación 2, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

25 R^2 se selecciona independientemente entre F y Cl;

R^5 se selecciona entre

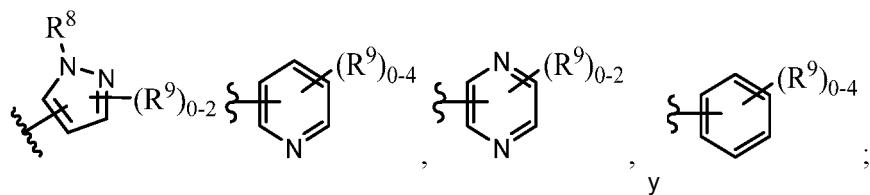


30



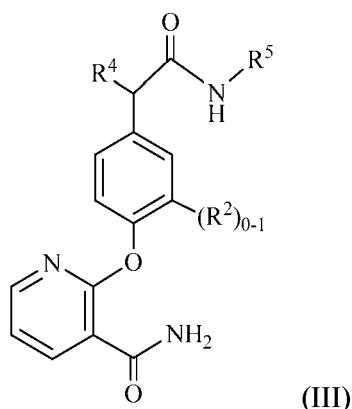
5 R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, un carbociclo y un heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹; R⁸, en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆; y R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄) y CONH₂.

10 4. El compuesto (II) de la reivindicación 3, o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁷, en cada caso, se selecciona independientemente de H, F, Cl, Br, Me, Et, OMe, OEt, OCH₂C(CH₂)₂OH,



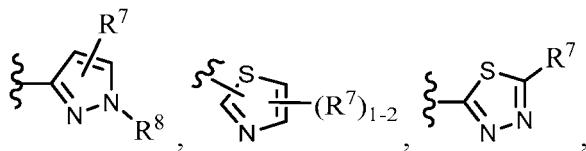
15 y R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente de F, Cl, Br, OH, CHF₂, CF₃, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

20 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula (III):

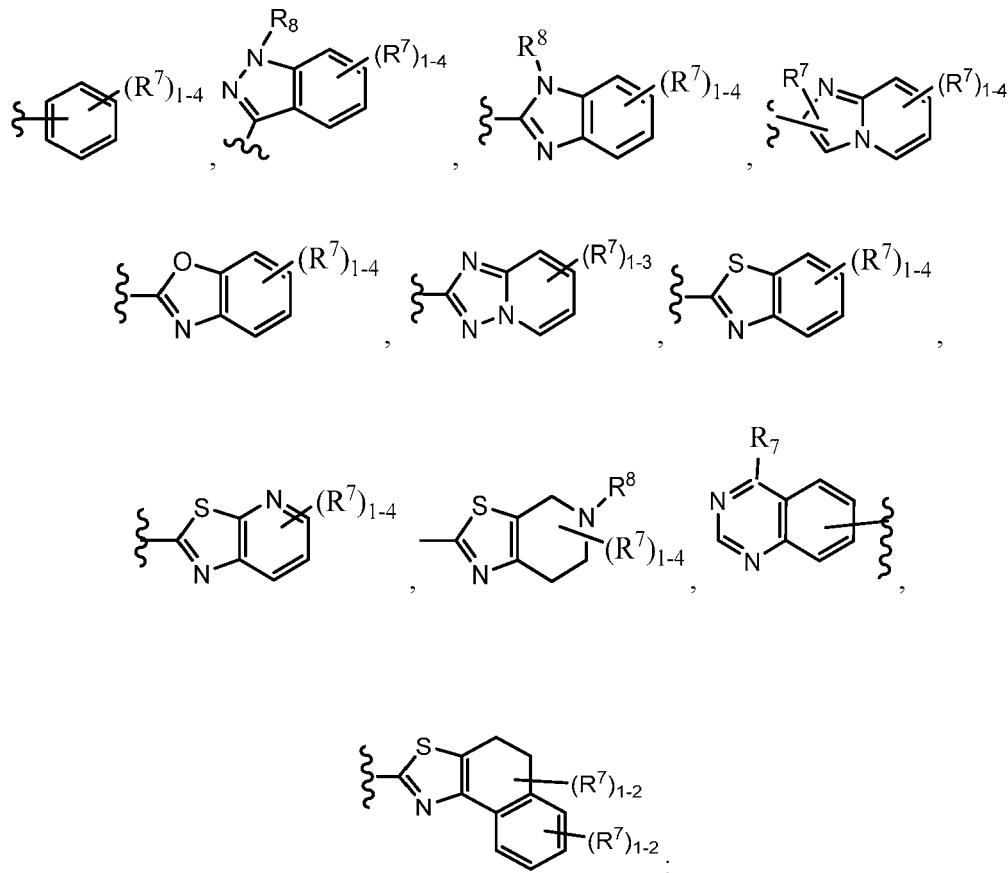


o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

25 R² se selecciona entre F, Cl, Br y Oalquilo C₁₋₄;
R⁴ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;
R⁵ se selecciona entre



30



5

y

10

R^7 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, =O, NO₂, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CN, OH, CF₃, -(CH₂)_n-CO(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CO₂H, -(CH₂)_n-CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-NR⁸R⁸, -NHCO(alquilo C₁₋₄), -NHCOOCF₃, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₃O(alquilo C₁₋₄), -NHCO₂(CH₂)₂OH, -NHCO₂(CH₂)₂NH₂, -NHCO₂(CH₂)₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -NHCO₂CH₂CO₂H, -CH₂NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -NHC(O)NR⁸R⁸, -NHSO₂(alquilo C₁₋₄), -P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, -SO₂alquilo C₁₋₄, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₄), -SO₂N(alquilo C₁₋₄)₂, -SO₂NH(CH₂)₂OH, -SO₂NH(CH₂)₂O(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_n-CONR⁸R⁸, -O(CH₂)_n-carbociclo, -O(CH₂)_n-heterociclo, -NHCO-carbociclo, -NHCO-heterociclo, -CO-carbociclo, -CO-heterociclo, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, NR⁸, O y S(O)_p, en donde dichos alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹;

R^8 , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, -(CH₂)_n-C(O)alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-C(O)carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)heterociclo, -(CH₂)_n-C(O)NR^aR^a, -(CH₂)_n-C(O)O-alquilo, -(CH₂)_n-C(O)O-carbociclo, -(CH₂)_n-C(O)O-heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂alquilo, -(CH₂)_n-SO₂carbociclo, -(CH₂)_n-SO₂heterociclo, -(CH₂)_n-SO₂NR^aR^a, -(CH₂)_n-carbociclo y -(CH₂)_n-heterociclo, en donde dichos alquilo, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R⁹,

como alternativa, R⁸ y R⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros sustituido con 0-4 R⁹;

R^9 , en cada caso, se selecciona independientemente de halógeno, OH, NO₂, CHF₂, CN, CF₃, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, CH₂OH, CO(alquilo C₁₋₄), CO₂H, CO₂(alquilo C₁₋₄), -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCONR^aR^a, -O(CH₂)_ncarbociclo, -O(CH₂)_nheterociclo, -O(CH₂)_nNR^aR^a, NR^aCO₂(alquilo C₁₋₄), S(O)_palquilo C₁₋₄, -(CR¹⁰R¹⁰)_ncarbociclo, -(CR¹⁰R¹⁰)_nheterociclo de 4-10 miembros, en donde dichos alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-4 R^b;

R¹⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₄;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₄, -(CH₂)_nOH, CO(alquilo C₁₋₄), COCF₃, CO₂(alquilo C₁₋₄), -CONH₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), alquilen C₁₋₄-CO₂(alquilo C₁₋₄), R^c, CO₂R^c y CONHR^c; como alternativa, R^a y R^a se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un heterociclo de 4 a 10 miembros, en donde dichos alquilo, alquenilo y heterociclo están sustituidos por 0-4 R^b;

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente de =O, OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, OCF₃, NH₂, NO₂, N(alquilo C₁₋₄)₂, CO(alquilo C₁₋₄), CO(haloalquilo C₁₋₄), CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, -CONH(alquilo C₁₋₄), -CON(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-O(alquilo C₁₋₄), -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -CONH-alquilen C₁₋₄-N(alquilo C₁₋₄)₂, -alquilen C₁₋₄-O-P(O)(OH)₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₄), -R^c, COR^c, CO₂R^c y CONHR^c;

R^c , en cada caso, se selecciona independientemente de -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-fenilo y -(CH₂)_n-heterociclo de 5 a 6 miembros que contienen átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre el grupo

que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p; en donde cada resto del anillo está sustituido por 0-2 R^d; R^d, en cada caso, se selecciona independientemente de =O, halógeno, -OH, alquilo C₁₋₄, NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄ y -NHCO(alquilo C₁₋₄) y heterociclo que contiene átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: N, NH, N(alquilo C₁₋₄), O y S(O)_p;

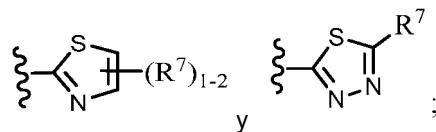
5 n, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3 y 4; y p, en cada caso, se selecciona independientemente de 0, 1 y 2.

6. El compuesto de la reivindicación 5 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10

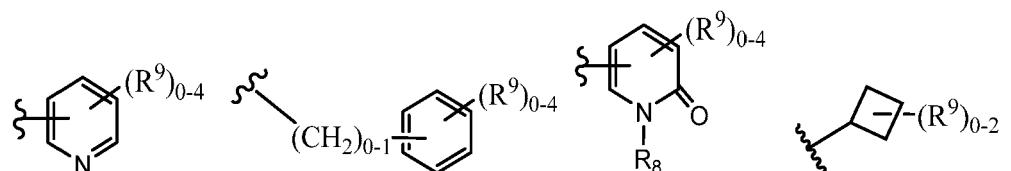
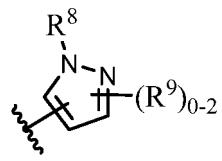
R² se selecciona entre F, Cl y OCH₃;

R⁵ se selecciona entre

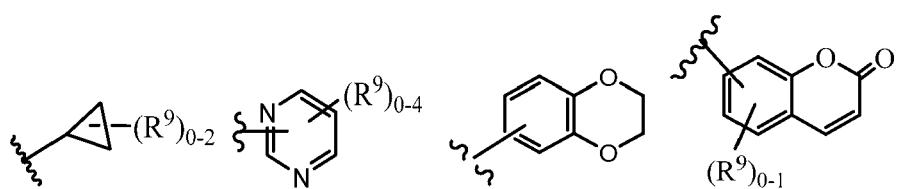


15

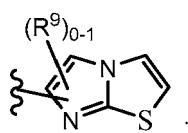
R⁷ se selecciona entre H, alquilo C₁₋₃ sustituido con halógeno,



20



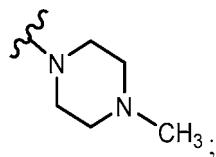
25



R⁸ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con halógeno;

R⁹ se selecciona entre F, Cl, CN, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-2 R^b, alcoxi C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, NHCOOAlquilo C₁₋₄, SO₂Alquilo C₁₋₃ y

30

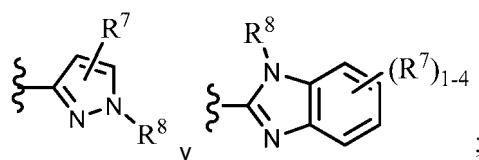


y
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

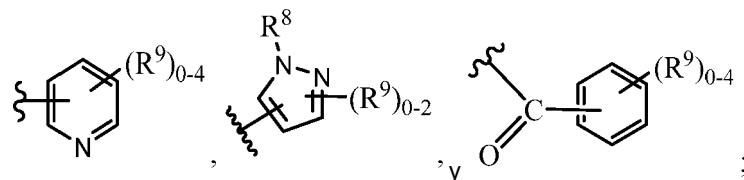
5 7. El compuesto de la reivindicación 5 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

10 R² se selecciona independientemente entre F, Cl y OCH₃;

R⁵ se selecciona entre



15 R⁷ se selecciona entre H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, CN, CO₂alquilo C₁₋₄, P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, SO₂alquilo C₁₋₄,



20 R⁸ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹;

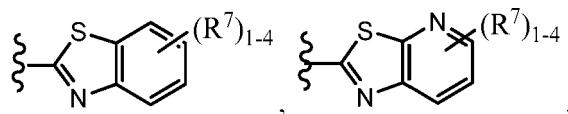
R⁹ se selecciona entre halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₃), ciclalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo; y
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

25 8. El compuesto de la reivindicación 5 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

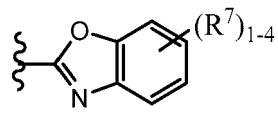
R² se selecciona independientemente entre F, Cl y OCH₃;

R⁵ se selecciona entre

30

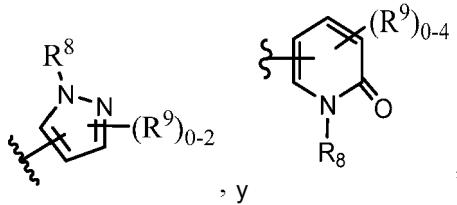


y



35

R⁷ se selecciona entre H, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, CO₂alquilo C₁₋₄, CONH₂, P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, SO₂alquilo C₁₋₃,



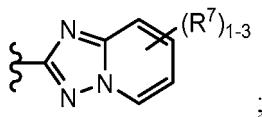
5 R⁸ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹ se selecciona entre halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b; alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo; y R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

9. El compuesto de la reivindicación 5 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

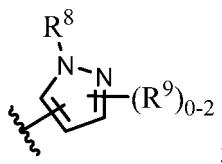
10 R² se selecciona entre F, Cl y OCH₃;

R⁵ es



15

R⁷ se selecciona entre H, F, Cl, Br, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹, CO₂alquilo C₁₋₄, CONH₂, P(=O)(alquilo C₁₋₃)₂, SO₂alquilo C₁₋₃ y



20

R⁸ se selecciona entre H y alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R⁹;

R⁹ se selecciona entre halógeno, OH, CN, alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b; alcoxi C₁₋₃ sustituido con 0-4 R^b, CO₂(alquilo C₁₋₄), CONH₂, NHCO₂(alquilo C₁₋₃), cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y heterociclo; y R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre OH y halógeno.

25

10. Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

30 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en terapia.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de:

35 2-(2-fluoro-4-(2-((7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida; 2-(4-(2-((5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(2-fluoro-4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(4-(2-((5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;

2-(4-(2-((5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;

2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

40 2-(2-cloro-4-(2-((1-ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(2-fluoro-4-(2-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(4-(2-((6-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-clorofenoxi)nicotinamida;

2-(2-cloro-4-(2-((1-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-3-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(pirazin-2-il)-1,3,4-triazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;

45 2-(2-fluoro-4-(2-((4-metil-5-(piridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(2-fluoro-4-(2-((4-(5-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(4-(2-((5-metil-4-feniltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(2-fluoro-4-(2-((4-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(4-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((4-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((4-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)tiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 (4-(2-(2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamido)-5-metiltiazol-4-il)piridin-2-il)carbamato de metilo;
 5 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-(1-(difluorometil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 10 2-(2-cloro-4-(2-((4-ciclobutil-5-(piridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 15 2-(4-(2-((5-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(1,3,4-trimetil-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 20 2-(4-(2-((5-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-(1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 25 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 30 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-1H-pirazol-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 35 2-(2-fluoro-4-(2-((5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((4-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 40 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(pirimidin-5-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((4-(2-hidroxipropan-2-il)pirimidin-5-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 45 2-(2-fluoro-4-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(4-(5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-ciclopropil-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 50 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((4-(4-(isopropilsulfonil)fenil)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-(benzo[d]tiazol-2-ilamino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 55 2-(4-(2-((4-(3-cloro-4-metilfenil)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-(3,4-dimetoxifenil)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-oxo-2-((4-feniltiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 60 2-(4-(2-((7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-(benzo[d]oxazol-2-ilamino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-metil-1,3,4-tdiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 65 2-(4-(2-((5-metil-4-feniltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-metil-4-feniltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-(2-oxo-2H-cromen-5-il)tiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-oxo-2-((4-(3-(trifluorometoxi)fenil)tiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-(3-cianofenil)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-(3-fluorofenil)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)fenil)acetamido)benzo[d]tiazol-5-carboxilato de metilo;
 2-(2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)fenil)acetamido)benzo[d]tiazol-6-carboxamida;
 2-(4-(2-((6-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-oxo-2-((5-(propilsulfonil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)fenil)acetamido)benzo[d]tiazol-6-carboxilato de metilo;
 2-(4-(2-((5-ciano-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-benzoi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((7-cloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)fenil)acetamido)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo;
 2-(4-(2-((1-metil-1H-indazol-3-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((6-(metilsulfonil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-oxo-2-((4-(m-tolilamino)quinazolin-6-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((4-(4-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-bencil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-clorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((4-(2-fluorofenil)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((4-(6-metilimidazo[2,1-b]tiazol-5-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;

2-(2-cloro-4-(2-((8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[4,5-c]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 5 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(piridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 10 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(2-metilpirimidin-4-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 15 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-(3,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((8-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 20 2-(2-cloro-4-(2-((4-(1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(piridin-4-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 25 2-(4-(2-((4,5-dimetiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-3-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 30 2-(4-(2-((3-ciclopropil-1,2,4-tiadiazol-5-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((4-(2-fluoropiridin-3-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((4-(6-fluoropiridin-3-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 35 2-(2-cloro-4-(2-((5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((4-(6-cloropiridin-3-il)-5-metiltiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(1-((7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-1-oxopropan-2-il)fenoxi)nicotinamida;
 40 2-(4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 45 2-(4-(2-((6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((7-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 50 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 55 2-(2-cloro-4-(2-((7-metoxi-4,5-dihidronafto[1,2-d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-metoxi-4-(2-((5-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-metoxifenoxi)nicotinamida;
 60 2-(2-bromo-4-(2-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 65 2-(2-cloro-4-(2-((5-(difluorometoxi)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1H-indazol-3-il)amino)-2-oxoetil)-2-clorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((7-metoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((5-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((6-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((6,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5,6-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((6-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((7-bromo-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((7-(1-(difluorometil)-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-
 70 fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((7-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-
 fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((7-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((8-difluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((6-(trifluorometoxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((8-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)etil)fenoxi)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((7-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((7-(benciloxi)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-(ciclopropilmetil)-6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-
 fluorofenoxi)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-(ciclopropilmetil)-6-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-

fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-(dimetilfosforil)benzo[d]tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-(dimetilfosforil)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((5-(dimetilfosforil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-
 5 fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((6-(dimetilfosforil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-6-(dimetilfosforil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-
 10 fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((5-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)tiazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclobutilmethyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((1-isopropil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-fenoxy)nicotinamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-((1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-fenoxy)nicotinamida;
 2-(2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamido)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida;
 15 2-(2-fluoro-4-(2-((6-metoxi-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida;
 2-(2-(4-((3-carbamoilpiridin-2-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamido)-1-(2-metoxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-carboxamida;
 2-(2-fluoro-4-(2-oxo-2-((1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)etil)-fenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-6-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 20 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-5-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-7-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 25 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 30 2-(4-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-
 35 fluorofenoxy)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((1-ciclopropilmetil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((1-ciclopropilmetil)-6-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida;
 2-(2-cloro-4-(2-((1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida;
 40 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-5-fluoro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)fenoxy)nicotinamida;
 2-(4-(2-((1-ciclopropilmetil)-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d]imidazol-2-il)amino)-2-oxoetil)-2-
 fluorofenoxy)nicotinamida;
 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos asociados a la actividad aberrante de Rho cinasa, en donde dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en un trastorno cardiovascular, un trastorno relacionado con el músculo liso, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, trastornos neuropáticos, trastornos oncológicos y un trastorno autoinmunitario.

50 14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en angina de pecho, ateroesclerosis, ictus, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, vasculopatía periférica, estenosis, vasoespasmo, hipertensión e hipertensión pulmonar.