

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 940 407**

51 Int. Cl.:

**C07D 519/00** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/429** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2018** **PCT/EP2018/067797**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.02.2019** **WO19025099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2018** **E 18733649 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.12.2022** **EP 3661941**

54 Título: **Derivados de tiazolopiridina como antagonistas de los receptores de adenosina**

30 Prioridad:

**01.08.2017 EP 17184272**

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

**08.05.2023**

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)**  
**Frankfurter Strasse 250**  
**64293 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**TANZER, EVA-MARIA;**  
**SCHIEHMANN, KAI y**  
**KLEIN, MARKUS**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

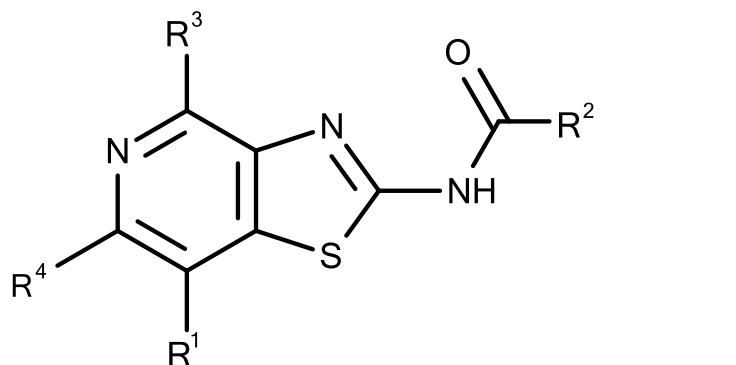
ES 2 940 407 T3

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

Derivados de tiazolopiridina como antagonistas de los receptores de adenosina

La invención se refiere a derivados de tiazolopiridina de fórmula general I,



5

y el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos o infecciosos en mamíferos, especialmente en humanos, y composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

## Antecedentes de la invención

- 10 La adenosina es un modulador ubicuo de numerosas actividades fisiológicas, especialmente dentro de los sistemas cardiovascular, nervioso e inmunológico. La adenosina está relacionada tanto estructural como metabólicamente con los nucleótidos bioactivos adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato (ADP), adenosina monofosfato (AMP) y adenosina monofosfato cíclico (AMPc), el agente de metilación bioquímico S-adenosil-L-metionina (SAM) y, estructuralmente, con las coenzimas NAD, FAD y coenzima A y el ARN.
- 15 A través de los receptores de la superficie celular, la adenosina modula diversas funciones fisiológicas incluidas la inducción de sedación, vasodilatación, supresión de la frecuencia cardíaca y contractibilidad, inhibición de la agregabilidad de plaquetas, estimulación de la gluconeogénesis e inhibición de la lipólisis. Los estudios muestran que la adenosina es capaz de activar a las adenilato ciclasas, abrir los canales de potasio, reducir el flujo a través de los canales de calcio e inhibir o estimular el recambio de fosfoinosítidos a través de los mecanismos mediados por receptores (Muller C. E. y Stein B., Current Pharmaceutical Design, 2: 501, 1996; Muller C. E., Exp. Opin. Ther. Patents, 7(5): 419, 1997).
- 20

Los receptores de adenosina pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a proteína G (GPCR). Se han caracterizado farmacológica, estructural y funcionalmente cuatro subtipos principales de receptores de adenosina (Fredholm y cols., Pharm. Rev., 46: 143-156, 1994) y se denominan A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>. Aunque el mismo receptor de adenosina puede unirse a diferentes proteínas G, los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> de adenosina normalmente se unen a proteínas G inhibidoras denominadas G<sub>i</sub> y G<sub>o</sub> que inhiben a la adenilato ciclasa y regulan por disminución los niveles celulares de AMPc. Por el contrario, los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de adenosina se unen a proteínas G estimuladoras denominadas G<sub>s</sub> que activan a la adenilato ciclasa y aumentan los niveles intracelulares de AMPc (Linden J., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 41: 775-87 2001).

25

- 30 Según la invención, los «ligandos selectivos de los receptores de adenosina» son sustancias que se unen de manera selectiva a uno o más subtipos de receptores de adenosina, bien mimetizando la acción de la adenosina (agonistas de la adenosina) o bloqueando dicha acción (antagonistas de la adenosina). Según su selectividad por el receptor, los ligandos selectivos de los receptores de adenosina pueden dividirse en diferentes categorías, por ejemplo, ligandos que se unen selectivamente a los receptores A<sub>1</sub> o A<sub>2</sub> y, en este último caso también, por ejemplo, aquellos que se unen selectivamente a los receptores A<sub>2A</sub> o A<sub>2B</sub>. También existen ligandos de los receptores de adenosina que se unen selectivamente a la mayoría de los subtipos de receptores de adenosina, por ejemplo, ligandos que se unen de forma selectiva a los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub>, pero no a los A<sub>3</sub>. La selectividad por receptor mencionada anteriormente puede determinarse mediante el efecto de las sustancias sobre las líneas celulares que, tras la transfección estable con el correspondiente ADNc, expresan los subtipos de receptores en cuestión (Olah, M. E. y cols., J. Biol. Chem., 267: 10764-10770, 1992). El efecto de las sustancias
- 40

sobre estas líneas celulares puede controlarse mediante la medición bioquímica del AMPc mensajero intracelular (Klotz, K. N. y cols., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 357: 1-9, 1998).

Es sabido que el sistema de receptores A<sub>1</sub> incluye la activación de la fosfolipasa C y la modulación de los canales iónicos tanto de potasio como de calcio. El subtipo A<sub>3</sub>, además de su asociación con la adenilato ciclasa, también estimula a la fosfolipasa C, por lo que activa los canales iónicos de calcio.

Se ha clonado el receptor A<sub>1</sub> (326-328 aminoácidos) de varias especies (cánidos, humano, rata, perro, pollo, bovino, cobaya) con una identidad de secuencia del 90-95 % entre las especies de mamíferos. El receptor A<sub>2A</sub> (409-412 aminoácidos) se ha clonado a partir de cánidos, rata, humano, cobaya y ratón. El receptor A<sub>2B</sub> (332 aminoácidos) se ha clonado a partir de humano y ratón, encontrándose una homología del 45 % entre el receptor A<sub>2B</sub> humano y los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub> también humanos. El receptor A<sub>3</sub> (317-320 aminoácidos) se ha clonado a partir de humano, rata, perro, conejo y oveja.

Se ha sugerido que los subtipos de receptores A<sub>1</sub> y A<sub>2A</sub> tienen funciones complementarias en la regulación del suministro de energía de la adenosina. La adenosina, que es un producto metabólico del ATP, difunde desde la célula y actúa a nivel local activando los receptores de adenosina para disminuir la demanda de oxígeno (A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub>) o aumentar el aporte de oxígeno (A<sub>2A</sub>) reestableciendo de este modo el equilibrio de aporte/demanda de energía en el tejido. Las acciones de ambos subtipos son aumentar la cantidad de oxígeno disponible para los tejidos y proteger a las células frente al daño causado por un desequilibrio de oxígeno a corto plazo. Una de las funciones importantes de la adenosina endógena es prevenir los daños durante traumatismos como la hipoxia, isquemia, hipotensión y actividad epiléptica. Adicionalmente, es sabido que la unión de agonistas de los receptores de adenosina a los mastocitos que expresan el receptor A<sub>3</sub> de rata tiene como resultado un aumento de las concentraciones de inositol trifosfato y calcio intracelular, lo que potencia la secreción inducida por antígeno de mediadores inflamatorios. Por tanto, los receptores A<sub>3</sub> participan mediando en las crisis asmáticas y en otras respuestas alérgicas.

Estos receptores de adenosina están codificados por genes característicos y se clasifican según su afinidad por los análogos de adenosina y antagonistas metilxantina (Klinger y cols., Cell Signal., 14 (2): 99-108, 2002).

Con respecto a la función de la adenosina sobre el sistema nervioso, las primeras observaciones se realizaron sobre los efectos de la cafeína, la más utilizada de todas las drogas psicoactivas. En realidad, la cafeína es un conocido antagonista de los receptores de adenosina que puede mejorar el estado de conciencia y las habilidades de aprendizaje de los mamíferos. La vía de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina es responsable de estos efectos (Fredholm y cols., Pharmacol. Rev., 51 (1): 83-133, 1999; Huang y cols., Nat Neurosci., 8 (7): 858-9, 2005) y los efectos de la cafeína sobre la vía de señalización de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina alentaron a la investigación de antagonistas de A<sub>2A</sub> potentes y altamente específicos.

En mamíferos, los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina tienen una distribución limitada en el cerebro y se encuentran en el cuerpo estriado, el tubérculo olfatorio y el núcleo accumbens (Dixon y cols., Br. J. Pharmacol., 118 (6): 1461-8, 1996). Pueden observarse niveles de expresión elevados e intermedios en células inmunitarias, corazón, pulmón y vasos sanguíneos. En el sistema periférico, parece que G<sub>3</sub> es la principal proteína G asociada con los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina, aunque se ha demostrado que los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina del cuerpo estriado median sus efectos a través de la activación de una proteína G denominada G<sub>oif</sub> (Kull y cols. Mol. Pharmacol., 58 (4): 772-7, 2000), que es similar a G<sub>3</sub> y también se une a la adenilato ciclasa.

Hasta la fecha, los estudios realizados en ratones genéticamente modificados y los análisis farmacológicos sugieren que el receptor A<sub>2A</sub> representa una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de los trastornos y enfermedades del sistema nervioso central (SNC) como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (THDA), el ictus (lesión cerebral isquémica) y la enfermedad de Alzheimer (Fredholm y cols., Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45: 385-412, 2005; Higgins y cols., Behav. Brain Res. 185: 32-42, 2007; Dall' Ignia y cols., Exp. Neurol., 203 (1): 241-5, 2007; Arendash y cols., Neuroscience, 142 (4): 941-52, 2006; Trends in Neurosci., 29 (11), 647-654, 2006; Expert Opinion Ther. Patents, 17, 979-991, 2007; Exp. Neurol., 184 (1), 285-284, 2003; Prog. Brain Res, 183, 183-208, 2010; J. Alzheimer Dis., supl. 1, 117-126, 2010; J. Neurosci., 29 (47), 14741-14751, 2009; Neuroscience, 166 (2), 590-603, 2010; J. Pharmacol. Exp. Ther., 330 (1), 294-303, 2009; Frontiers Biosci., 13, 2614-2632, 2008), así como en diversas psicosis de origen orgánico (Weiss y cols., Neurology, 61 (11 supl. 6): 88-93, 2003).

El uso de ratones *knockout* para receptores A<sub>2A</sub> de adenosina ha demostrado que la inactivación de este tipo de receptores de adenosina protege frente a la muerte de células neuronales inducida por isquemia (Chen y cols., J. Neurosci., 19 (21): 9192-200, 1999 y Monopoli y cols., Neuroreport, 9 (17): 3955-9, 1998) y por la toxina mitocondrial 3-NP (Blum y cols., J. Neurosci., 23 (12): 5361-9, 2003). Estos resultados proporcionaron la base para el tratamiento de la isquemia y la enfermedad de Huntington con antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina. El bloqueo de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina también tiene un efecto antidepressivo (El Yacoubi y cols., Neuropharmacology, 40 (3): 424-32, 2001). Finalmente, este bloqueo impide que se produzca una

disfunción de la memoria (Cunha y cols., *Exp. Neurol.*, 210 (2): 776-81, 2008; Takahashi y cols., *Front. Biosci.*, 13: 2614-32, 2008) y esta podría ser una vía terapéutica prometedora para el tratamiento y/o prevención de la enfermedad de Alzheimer.

- 5 Para revisiones relacionadas con los receptores  $A_{2A}$  de adenosina véase, por ejemplo, Moreau y cols. (*Brain Res. Reviews* 31: 65-82, 1999) y Svenningsson y cols. (*Progress in Neurobiology* 59: 355-396, 1999).

Hasta la fecha, varios antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina han mostrado un potencial prometedor para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Como ejemplo, en EE. UU. se completó un ensayo clínico en fase III con KW-6002 (istradefilina) después de que los estudios demostraran su eficacia para el alivio de los síntomas de la enfermedad (Bara-Himenez y cols., *Neurology*, 61 (3): 293-6, 2003 y Hauser y cols., *Neurology*, 61 (3): 297-303, 2003). SCH420814 (preladenant), que se está estudiando en un ensayo clínico en fase II en EE. UU., produce una mejora de la función motora en modelos animales de enfermedad de Parkinson (Neustadt y cols. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17 (5): 1376-80, 2001), así como en pacientes humanos (Hunter J. C, póster Boston 2006 - [http://www.a2apd.org/Speaker abstracts/Hunter.pdf](http://www.a2apd.org/Speaker%20abstracts/Hunter.pdf)).

15 Además de la apreciada utilidad de los antagonistas de los receptores  $A_{2A}$  para tratar enfermedades neurodegenerativas, esos compuestos se han considerado para indicaciones sintomáticas complementarias. Estas se basan en la evidencia de que la activación de los receptores  $A_{2A}$  puede contribuir a la fisiopatología de una amplia gama de trastornos y disfunciones neuropsiquiátricas como depresión, somnolencia diurna excesiva, síndrome de piernas inquietas, trastorno por déficit de atención con hiperactividad y fatiga cognitiva (*Neurology*, 61 (supl. 6), 82-87, 2003; *Behav. Pharmacol.*, 20 (2), 134-145, 2009; *CNS Drug Discov.*, 2 (1), 1-21, 2007).

20 Algunos autores sugieren la aplicación de antagonistas de  $A_{2A}$  para el tratamiento de la diabetes (documentos WO1999035147 y WO2001002400). Otros estudios sugieren la implicación de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina en la curación de heridas o en la fibrilación auricular (*Am. J. Pathol.*, 6, 1774-1778, 2007; *Arthritis & Rheumatism*, 54 (8), 2632-2642, 2006).

25 Algunos de los antagonistas potentes de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina descubiertos en el pasado por las compañías farmacéuticas se han llevado a ensayos clínicos mostrando resultados positivos y demostraron el potencial de esta clase de compuestos para el tratamiento de los trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de Parkinson, Huntington o Alzheimer, así como de otras enfermedades relacionadas con el SNC como depresión, síndrome de piernas inquietas y trastornos del sueño y ansiedad (*Clin. Neuropharmacol.*, 33, 55-60, 2010; *J. Neurosci.*, 30 (48), 2010, 16284-16292; *Parkinson Relat. Disord.*, 16 (6), 423-426, 2010; *Expert Opinion Ther. Patents*, 20(8), 987-1005, 2010; *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 13 (4), 466-480, 2010 y las referencias incluidas en el mismo; *Mov. Disorders*, 25 (2), S305, 2010).

35 Entre los inhibidores conocidos de  $A_{2A}$  se encuentran istradefilina (KW-6002), preladenant (SCH420814), SCH58261, CGS15943, tozadenant, vipadenant (V-2006), V-81444 (CPI-444, HTL-1071, PBF-509, Medi-9447, PNQ-370, ZM-241385, ASO-5854, ST-1535, ST-4206, DT1133 y DT-0926 que, en la mayoría de los casos se han desarrollado para la enfermedad de Parkinson.

Se han clonado los receptores  $A_{2B}$  de adenosina del hipotálamo de rata (Rivkees y Reppert, 1992), hipocampo humano (Pierce y cols., 1992) y mastocitos de ratón (Marquardt y cols., 1994), empleando técnicas convencionales de reacción en cadena de la polimerasa con cebadores oligonucleotídicos degenerados diseñados para reconocer regiones conservadas de la mayoría de los receptores acoplados a proteína G. Los receptores  $A_{2B}$  de humanos comparten una homología de secuencia de aminoácidos del 86 al 87 % con los receptores  $A_{2B}$  de rata y ratón (Rivkees y Reppert, 1992; Pierce y cols., 1992; Marquardt y cols., 1994) y del 45 % con los receptores  $A_1$  y  $A_{2A}$  de humanos. Como era de esperar entre especies estrechamente relacionadas, los receptores  $A_{2B}$  de rata y ratón comparten una homología de secuencia de aminoácidos del 96 %. Por comparación, la identidad global de aminoácidos entre los receptores  $A_1$  de distintas especies es del 87 % (Palmer y Stiles, 1995). Los receptores  $A_{2A}$  comparten el 90 % de homología de secuencia entre especies (Ongini y Fredholm, 1996), encontrándose el mayor número de diferencias en el segundo lazo extracelular y en el dominio C-terminal largo (Palmer y Stiles, 1995). El grado más bajo (72 %) de identidad entre especies se observa en las secuencias de los receptores  $A_3$  (Palmer y Stiles, 1995).

El análogo de adenosina NECA sigue siendo el agonista de  $A_{2B}$  más potente (Bruns, 1981; Feoktistov y Biaggioni, 1993, 1997; Brackett y Daly, 1994), con una concentración que produce un efecto la mitad del máximo ( $EC_{50}$ ) para la estimulación de la adenilato ciclasa de aproximadamente 2  $\mu$ M. No obstante, no muestra selectividad y activa a otros receptores de adenosina incluso con mayor afinidad, con una  $EC_{50}$  en el rango nanomolar bajo ( $A_1$  y  $A_{2A}$ ) o nanomolar alto ( $A_3$ ). Por tanto, la caracterización de los receptores  $A_{2B}$  a menudo se basa en la falta de eficacia de los compuestos que son agonistas potentes y selectivos de otros tipos de receptores. Los receptores  $A_{2B}$  se han caracterizado mediante un método de exclusión, es decir, por la falta de eficacia de agonistas específicos para otros receptores. El agonista selectivo de  $A_{2A}$  CGS-21680 (Webb y cols., 1992), por ejemplo, ha resultado útil para diferenciar entre los receptores  $A_{2A}$  y  $A_{2B}$  de adenosina (Hide y cols.,

1992; Chern y cols., 1993; Feoktistov y Biaggioni, 1995; van der Ploeg y cols., 1996). Ambos receptores se acoplan positivamente a la adenilato ciclasa y se activan mediante el agonista no selectivo NECA. CGS-21680 es prácticamente ineficaz sobre los receptores A<sub>2B</sub> aunque es tan potente como NECA en la activación de los receptores A<sub>2A</sub>, con una EC<sub>50</sub> en el intervalo nanomolar bajo para ambos agonistas (Jarvis y cols., 1989; Nakane y Chiba, 1990; Webb y cols., 1992; Hide y cols., 1992; Feoktistov y Biaggioni, 1993; Alexander y cols., 1996). Los receptores A<sub>2B</sub> también tienen una afinidad muy baja por el agonista selectivo de A<sub>1</sub> R-PIA (Feoktistov y Biaggioni, 1993; Brackett y Daly, 1994), así como por el agonista selectivo de A<sub>3</sub> N<sup>6</sup>-(3-yodobencil)-N-metil-5'-carbamoiladenosina (IB-MECA) (Feoktistov y Biaggioni, 1997). El perfil de agonistas NECA > R-PIA = IB-MECA > CGS-21680 se determinó en células de eritroleucemia humana (HEL) para la acumulación de AMPc mediada por A<sub>2B</sub>. La diferencia entre la EC<sub>50</sub> para NECA y el resto de los agonistas es de aproximadamente 2 órdenes de magnitud. Por tanto, las respuestas mostradas por NECA a concentraciones en el rango micromolar bajo (1-10 µM), pero no por R-PIA, IB-MECA o CGS-21680, son características de los receptores A<sub>2B</sub>.

Mientras que los receptores A<sub>2B</sub> tienen, en general, una afinidad más baja por los agonistas en comparación con otros subtipos de receptores, esto no se cumple para los antagonistas. La relación entre estructura y actividad de los antagonistas de adenosina sobre los receptores A<sub>2B</sub> no se ha caracterizado por completo, aunque al menos algunas xantinas son antagonistas tan potentes o más de los subtipos de receptores A<sub>2B</sub> que de otros subtipos. En especial, DPSPX (1,3-dipropil-8-sulfofenilxantina), DPCPX (1,3-dipropil-8-ciclopentilxantina), DPX (1,3 dietilfenilxantina), el fármaco antiasmático enprofilina (3-n-propilxantina) y el compuesto no xantina 2,4-dioxobenzopteridina (aloxazina) tienen afinidades en el rango nM medio a alto.

Otros inhibidores de A<sub>2B</sub> conocidos son ATL801, PSB-605, PSB-1115, ISAM-140, GS6201, MRS1706 y MRS1754.

En este documento se describe que los receptores de adenosina tienen una función no superflua en la regulación por disminución de la inflamación *in vivo* actuando como «PARADA» fisiológica (mecanismo de terminación) que puede limitar la respuesta inmunitaria y, por tanto, proteger a los tejidos normales de un daño inmune excesivo durante la patogénesis de diferentes enfermedades.

Los antagonistas de los receptores A<sub>2A</sub> proporcionan un aumento a largo plazo de las respuestas inmunitarias reduciendo la tolerancia mediada por linfocitos T a los estímulos antigénicos, aumentando la inducción de linfocitos T de memoria y la eficacia de la administración de anticuerpos pasivos para el tratamiento del cáncer y las enfermedades infecciosas mientras que los agonistas de los receptores A<sub>2A</sub> proporcionan reducción a largo plazo de las respuestas inmunitarias potenciando la tolerancia mediada por linfocitos T a los estímulos antigénicos, en especial reduciendo el uso de fármacos inmunosupresores en determinadas afecciones.

La modulación inmunitaria es un aspecto crítico del tratamiento de varias enfermedades y trastornos. En particular, los linfocitos T presentan una función vital en la lucha contra las infecciones y tienen la capacidad de reconocer y destruir las células cancerosas. La mejora de las respuestas mediadas por linfocitos T es un componente clave para potenciar las respuestas a fármacos. No obstante, es fundamental en la modulación inmunitaria que cualquier mejora de una respuesta inmunitaria esté equilibrada con la necesidad de prevenir la auto-inmunidad, así como la inflamación crónica. La inflamación crónica y el autorreconocimiento mediante linfocitos T es la causa principal para la patogénesis de trastornos sistémicos como artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus eritematoso sistémico. Adicionalmente, es necesaria una inmunosupresión prolongada para prevenir el rechazo de órganos e injertos trasplantados.

La inmunosupresión inducida por tumor es un obstáculo importante para la eficacia de los tratamientos anti-neoplásicos actuales. Debido a su notable eficacia clínica frente a una gama más amplia de cánceres, los éxitos recientes en inhibidores del bloqueo de los puntos de control inmunitario como anti-CTLA-4 y anti-PD-1/PDL1 están revolucionando los tratamientos antineoplásicos.

La adenosina es una de las nuevas dianas inmunosupresoras prometedoras que se han descubierto en estudios preclínicos. Este metabolito es producido por la ectoenzima CD73 expresada en las células supresoras del huésped y en las células tumorales. El aumento de la expresión de CD73 se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con varios cánceres como el cáncer colorrectal (Liu y cols., J. Surgical Oncol, 2012), cáncer gástrico (Lu y cols., World J. Gastroenterol., 2013) y cáncer de vejiga (Xiong y cols., Cell and Tissue Res., 2014). Los estudios preclínicos han demostrado que los efectos protumorales de CD73 pueden estar dirigidos (al menos en parte) por la inmunosupresión mediada por adenosina. Como se ha descrito anteriormente, la adenosina se une a cuatro receptores conocidos A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>, y la activación de los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> es conocida por suprimir las funciones efectoras de muchas células inmunes, es decir, los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> inducen una acumulación dependiente de adenilato ciclasa de AMPc que lleva a la inmunosupresión. Puesto que el uso de antagonistas de A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> podría contrarrestar el efecto deseado y los agonistas de A<sub>1</sub> and A<sub>3</sub> sirven como posibles fármacos cardioprotectores, es necesario conseguir una selectividad hacia A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> (Antonoli y cols., Nat. Rev. Cancer, 2013; Thiel y cols., Microbes and Infection, 2003). En el microambiente tumoral, se ha demostrado que la activación de ambos receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> suprime la inmunidad antitumoral y aumenta la

diseminación de los tumores CD73. Además, el bloqueo de A<sub>2A</sub> o A<sub>2B</sub> con moléculas pequeñas antagonistas puede reducir las metástasis tumorales. Se ha encontrado que el bloqueo de los receptores A<sub>2A</sub> puede superar a los mecanismos de escape tumoral que incluyen tanto la anergia como la inducción de linfocitos T reguladores causada por las células tumorales, y causar susceptibilidad tumoral prolongada al tratamiento. Ohta y cols. mostraron el rechazo de aproximadamente el 60 % de los tumores de tipo melanoma CL8-1 establecidos en ratones deficientes en el receptor A<sub>2A</sub> en comparación con la ausencia de rechazo en ratones normales (Ohta, y cols.; PNAS 103 (35): 13132-7, 2006). En consonancia, los investigadores también mostraron mejora en la inhibición del crecimiento tumoral, destrucción de las metástasis y prevención de la neovascularización por linfocitos T antitumorales tras el tratamiento con un antagonista de los receptores A<sub>2A</sub>.

Se ha demostrado que los tumores escapan a la destrucción inmunitaria impidiendo la activación de los linfocitos T mediante la inhibición de los factores coestimuladores en las familias B7-CD28 y TNF, así como atrayendo a linfocitos T reguladores, que inhiben las respuestas de linfocitos T antitumorales (Wang, Cancer. Semin. Cancer. Biol. 16: 73-79, 2006; Greenwald, y cols., Ann. Rev. Immunol. 23: 515-48, 2005; Watts, Ann. Rev. Immunol. 23: 23-68, 2005; Sadum y cols., Clin. Cane. Res. 13 (13): 4016-4025, 2007). Debido a que la expresión de los receptores A<sub>2A</sub> aumenta en los linfocitos tras su activación, los tratamientos que liberan respuestas efectoras de los linfocitos, como anti-CTLA-4 y anti-PD-1, pueden aumentar también los efectos de inmunosupresión mediada por A<sub>2A</sub>. El bloqueo de los puntos de control inmunitario en combinación con antagonistas de A<sub>2A</sub> o dobles de A<sub>2A/2B</sub> aumenta la magnitud de las respuestas inmunitarias a los tumores y las metástasis. Por consiguiente, la combinación de inhibición de A<sub>2A</sub> con un tratamiento anti-PD1 potencia la producción de IFN- $\gamma$  por los linfocitos T en un cocultivo con células tumorales MC38, mejora la supervivencia de los ratones en un modelo de tumor mamario 4T1 y disminuye el crecimiento tumoral en tumores AT-3ova<sup>dim</sup> CD73<sup>+</sup> (Beavis y cols., Cancer Immunol. Res., 2015; Mittal y cols., Cancer Res., 2014).

Adicionalmente, los estudios preclínicos demostraron que la inhibición de A<sub>2B</sub> induce una disminución del crecimiento tumoral y una prolongación de la supervivencia de los ratones en modelos de carcinoma pulmonar de Lewis, carcinoma de vejiga MB49 y ortotópico de carcinoma mamario 4T1 (Ryzhov y cols., 2009, Cekic y cols., 2012) y la combinación de inhibición de A<sub>2B</sub> con tratamiento anti-PD-1 reduce las metástasis pulmonares de tumores melanoma B16-F10 y mejora la supervivencia de los ratones en el modelo de tumor mamario 4T1.

En el documento WO 03/050241 se describen los métodos para aumentar la respuesta inmunitaria a un antígeno, aumentando la eficacia de las vacunas o la respuesta inmunitaria frente a un antígeno tumoral o la destrucción del tumor mediada por células inmunes administrando un agente que inhibe la adenosina extracelular o sus receptores.

En los documentos WO 2004/089942, WO 2005/000842 y WO 2006/008041 se describen derivados de venzo-tiazol, incluido el tozadenant, como inhibidores de A<sub>2A</sub> para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. En los documentos WO 2004/092171 y WO 2005/028484 se describen derivados de tiazolopiridina y pirazolopirimidina similares también como inhibidores de A<sub>2A</sub> para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. No obstante, estos compuestos no muestran una actividad inhibitoria de A<sub>2B</sub> significativa y solo muestran buenas propiedades farmacocinéticas en la rata, el modelo animal para la enfermedad de Parkinson, pero no en el ratón, el modelo animal para el cáncer. Adicionalmente, no se demuestra que los compuestos sean capaces de prevenir la inmunosupresión y, por tanto, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.

Por tanto, sigue existiendo una necesidad de tratamientos que proporcionen un aumento prolongado de las respuestas inmunitarias a antígenos específicos, especialmente para el tratamiento y prevención de enfermedades hiperproliferativas e infecciosas y, de este modo, el objeto de la presente invención ha sido proporcionar métodos de tratamiento que permitan protocolos de tratamiento simplificados y potenciar las respuestas inmunitarias frente a determinados antígenos. Un objeto específico de la invención era proporcionar métodos mejorados de prevención o tratamiento de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos en un huésped, especialmente proporcionar antagonistas eficaces de A<sub>2A</sub> o dobles de A<sub>2A/2B</sub> para el tratamiento y prevención de estas enfermedades.

### Resumen de la invención

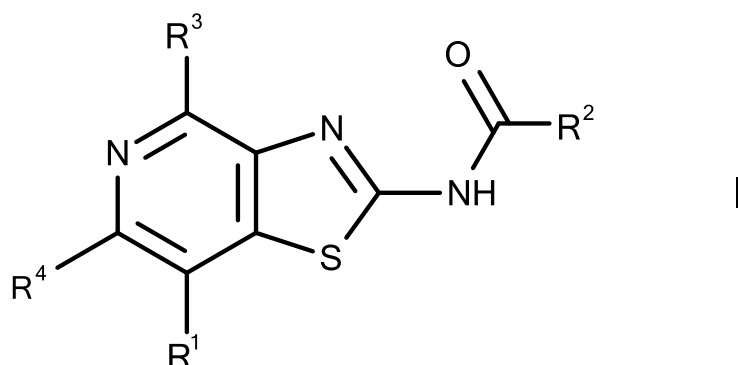
Sorprendentemente, se ha encontrado que los derivados de tiazolopiridina según la invención son inhibidores altamente eficaces de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina o ambos receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de adenosina y, al mismo tiempo, tienen una alta selectividad sobre los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> de adenosina y, por tanto, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades y trastornos hiperproliferativos como el cáncer y enfermedades y trastornos infecciosos.

En particular, a diferencia del antagonista conocido de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente una actividad doble sobre A<sub>2A/2B</sub> que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiper-

proliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente o los compuestos de la presente invención muestran al menos una actividad inhibidora alta de  $A_{2A}$  junto con otras ventajas sorprendentes que se describen en este documento y presentan una alta eficacia en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

- 5 Adicionalmente, en comparación con el antagonista conocido de los receptores  $A_{2A}$  de la adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención sorprendentemente muestran mejores propiedades farmacocinéticas en ratones como modelo animal significativo para el cáncer, lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente.
- 10 Asimismo, según se ha discutido anteriormente, la adenosina en el microambiente tumoral puede inhibir la actividad de los linfocitos T mediante la señalización a través de los receptores  $A_{2A}$  y suprimir la secreción de citoquinas por los linfocitos T. Los agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS-21680, al igual que la adenosina, inhiben la secreción *in vitro* e *in vivo* de citoquinas por parte de linfocitos T. Por el contrario, los posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o los antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$  pueden rescatar a los linfocitos T de esta inhibición. Al contrario que el antagonista conocido de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina tozadenant, los compuestos de la presente invención han mostrados ser capaces de rescatar a los linfocitos T de la inhibición e impedir la supresión de la secreción de citoquinas inducida por adenosina o agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS-2168, lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos según se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.
- 20

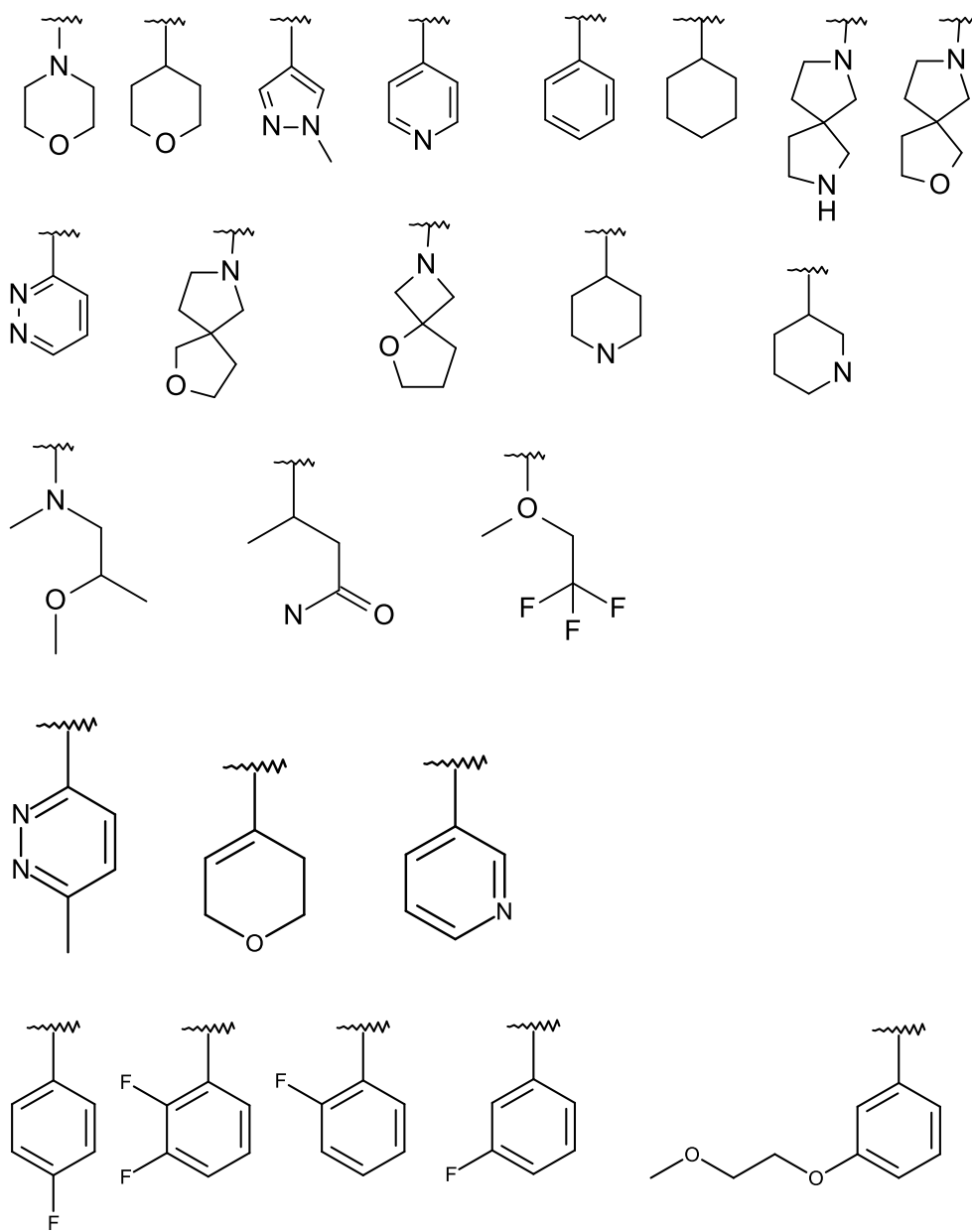
La invención se refiere a derivados de tiazolopiridina de fórmula general I,



25

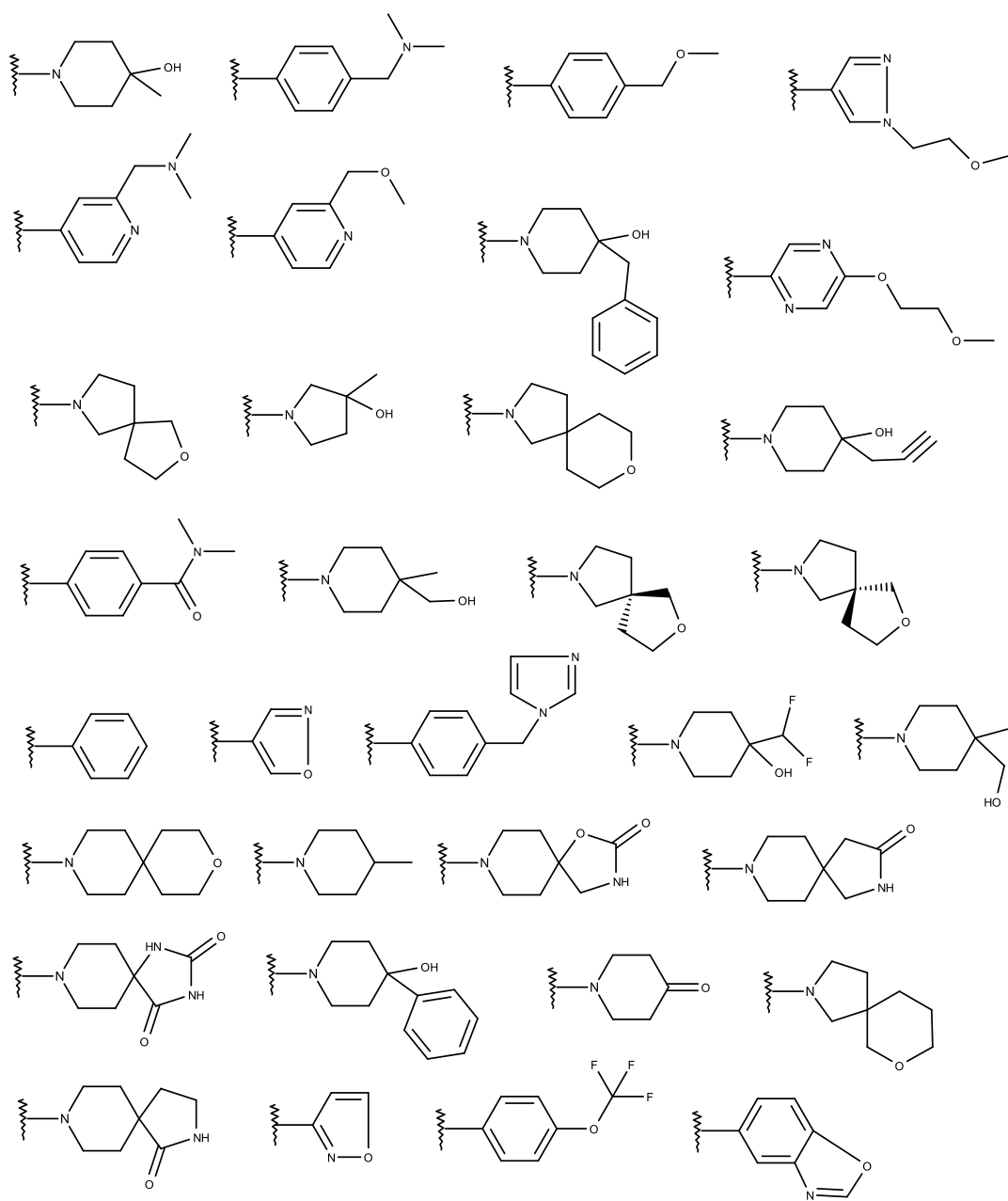
donde

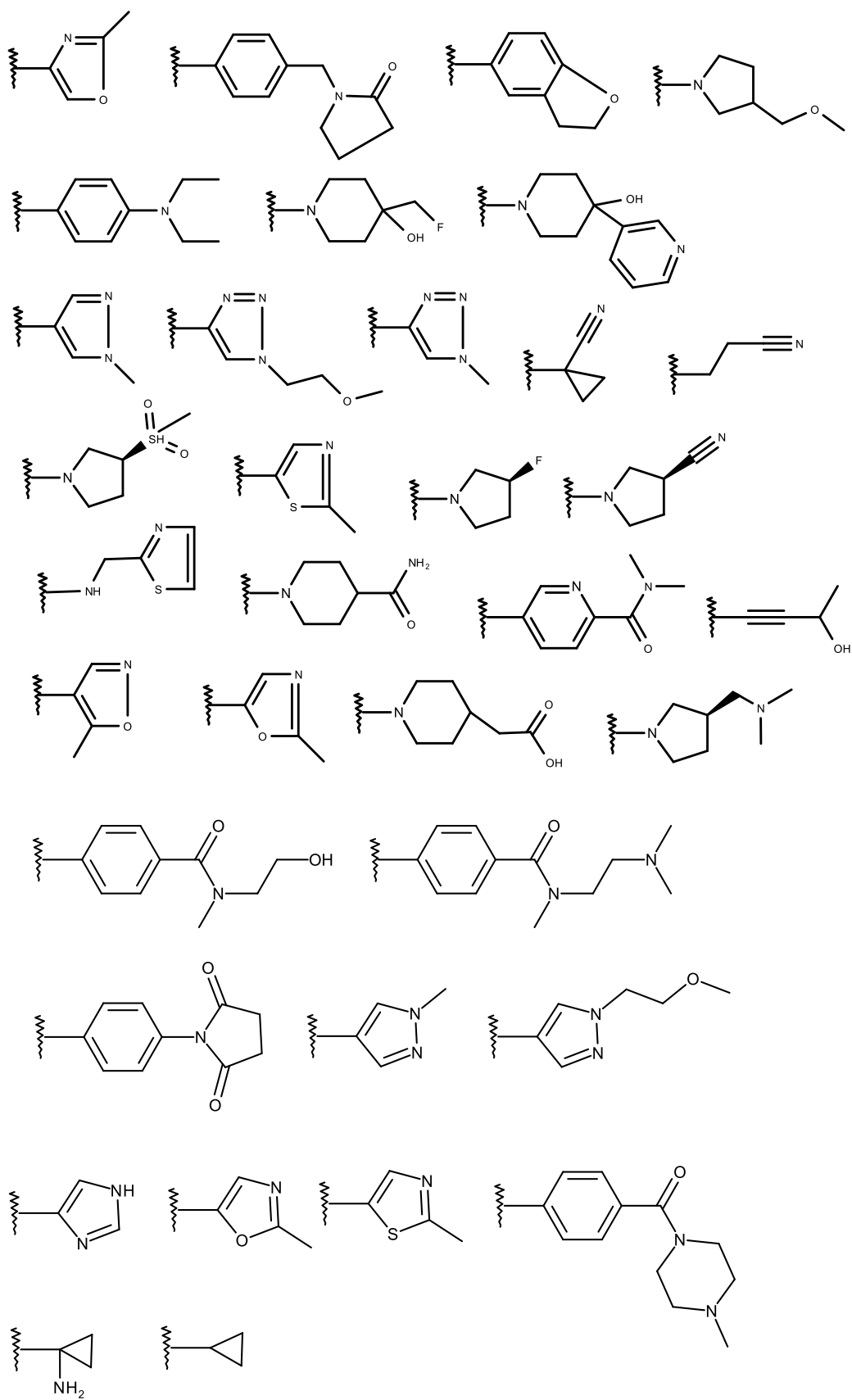
$R^1$  es una de las siguientes estructuras:

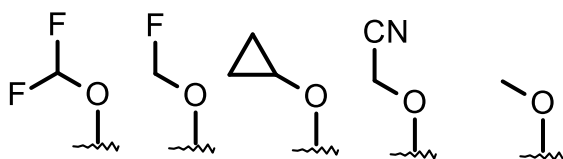


$R^2$  es una de las siguientes estructuras:









R<sup>3</sup> es

R<sup>4</sup> es H, D, metilo, etilo, F, Br o Cl,

D es deuterio

5 y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

La invención preferiblemente se refiere a un compuesto de fórmula I, donde

R<sup>1</sup> es fenilo, metilpirazol o dihidropirano como se mostró anteriormente

y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido previamente.

La invención preferiblemente se refiere a un compuesto de fórmula I, donde

10 R<sup>3</sup> es OMe

y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido previamente.

La invención en particular preferiblemente se refiere a un compuesto de fórmula I, donde

R<sup>1</sup> es fenilo, metilpirazol o dihidropirano como se mostró anteriormente,

R<sup>3</sup> es OMe

15 y R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido previamente.

La invención preferiblemente se refiere a un compuesto de fórmula I, donde

R<sup>4</sup> es H

y donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido previamente.

20 En particular, la invención preferiblemente se refiere a un compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

1	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
2	4-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
3	4-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
4	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
5	2-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-isonicotinamida

6	2-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-isonicotinamida
7	4-Bencil-4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-carboxamida
8	N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxamida
9	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida de ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
10	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico
11	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
12	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
13	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico
14	4-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
15	N-(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
16	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
17	(5S)-N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxamida
18	(5R)-N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxamida
19	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
20	4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilamina
21	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
22	4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida

23	4-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
24	2-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
25	2-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
26	2-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
27	4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
28	2-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
29	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
30	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
31	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido isoxazol-4-carboxílico
32	(4-Fluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
33	4-Imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
34	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
35	(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
36	[4-Metoxi-7-(6-metil-piridazin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
37	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
38	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
39	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico

40	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
41	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
42	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
43	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
44	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
45	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
46	4-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
47	4-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
48	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
49	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico
50	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico
51	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
52	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
53	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
54	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
55	4-Imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
56	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico

57	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
58	N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
59	N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-benzamida
60	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico
61	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico
62	N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
63	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico
64	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico
65	4-Amida-1-[(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida] del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico
66	4-Dietilamino-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
67	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
68	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
69	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
70	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
71	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
72	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
73	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico

74	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
75	4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
76	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
77	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico
78	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico
79	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
80	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
81	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
82	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
83	4-Imidazol-1-ilmetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
84	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico
85	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
86	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N',N'-dimetil-tereftalamida
87	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-trifluorometoxi-benzamida
88	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico
89	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico
90	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida



91	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico
92	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico
93	4-Amida de 1-[[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida} del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico
94	4-Dietilamino-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
95	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
96	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
97	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
98	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
99	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
100	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
101	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
102	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
103	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
104	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico
105	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico
106	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
107	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

108	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
109	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
110	4-Imidazol-1-ilmetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
111	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico
112	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
113	N-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N',N'-dimetil-tereftalamida
114	N-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-trifluorometoxi-benzamida
115	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico
116	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico
117	N-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
118	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico
119	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico
120	4-Amida de 1-[[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida] del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico
121	4-Dietilamino-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
122	Ácido {1-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]carbamoyl}-piperidin-3-il}-acético
123	2-Dimetilamida de 5-[[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
124	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

125	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
126	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
127	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
128	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
129	3-Ciano-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida
130	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
131	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
132	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxipent-2-inoico
133	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
134	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico
135	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-cianopirrolidin-1-carboxílico
136	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
137	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
138	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
139	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
140	2-Dimetilamida de 5-[[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
141	2-Dimetilamida de 5-[(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico

142	[7-Metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
143	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
144	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
145	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
146	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
147	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
148	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
149	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
150	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
151	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
152	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
153	1-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-3-tiazol-2-ilmetil-urea
154	[4-Metoxi-7-(2-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
155	[4-Metoxi-7-[(2-metoxi-propil)-metil-amino]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
156	[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
157	(4-Metoxi-7-piperidin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
158	(4-Metoxi-7-piperidin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

159	[7-(Carbamoilmetil-metil-amino)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
160	[4-Metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
161	(4-Fluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
162	(4-Difluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
163	N-(4-Metoxi-6-metil-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida
164	N-(6-Bromo-4-metoxi-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida
165	(6-Fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
166	N-(6-Cloro-4-metoxi-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida
167	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
168	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
169	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
170	N-(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
171	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
172	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
173	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
174	3-Ciano-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]propanamida
175	1-Ciano-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]ciclopropano-1-carboxamida

176	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
177	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
178	(6-Bromo-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
179	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
180	N-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
181	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
182	[7-(3-Etoxi-3-metil-azetidin-1-il)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
183	(4-Metoxi-7-piperidin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida de ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
184	[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
185	[4-Metoxi-7-(3-metoxi-3-metil-azetidin-1-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
186	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
187	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
188	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
189	N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
190	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
191	[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
192	(4-Metoxi-7-piperidin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

193	[7-(4-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
194	[7-(3-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
195	[7-(2-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
196	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-dimetilaminometil-ciclopropanocarboxílico
197	Dimetilamida de (4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico
198	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-imidazol-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico
199	(4-Hidroxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
200	(4-Metoxi-7-piperidin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
201	1-Amino-N-{4-metoxi-7-fenil-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxamida
202	(1S,2S)-2-metoxi-N-{4-metoxi-7-fenil-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}ciclopropano-1-carboxamida
203	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
204	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
205	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
206	(4-Metoxi-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
207	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
208	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
209	[7-(2,3-Difluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico

210	[7-(2,5-Difluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
211	(4-Metoxi-7-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
212	(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
213	4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
214	4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
215	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-1-amino-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
216	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-1-amino-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
217	(6-Ciano-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
218	N-(4-Metoxi-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
219	N-(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
220	(6-Cloro-4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
221	(6-Cloro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
222	(6-Ciano-4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
223	(4-Metoxi-6-metil-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
224	N-{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-N',N'-dimetil-tereftalamida
225	{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
226	4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(6-fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida



227	N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N-metil-tereftalamida
228	N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-tereftalamida
229	(6-Fluoro-4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
230	N-(2-Dimetilamino-etil)-N'-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-tereftalamida
231	(4,6-Dimetil-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
232	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
233	N-{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
234	N-{6-Fluoro-4-metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida
235	N-[4-Metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
236	N-[4-Metoxi-7-(2-metoxifenil)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida
237	[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
238	N-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
239	N-[7-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida
240	(6-Fluoro-4-hidroxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
241	2-Amino-N-[4-metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida
242	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico
243	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico

244	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico
245	(7-Fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
246	(6-Fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
247	Dimetilamida de (4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxílico
248	N-(2-Hidroxi-etil)-N'-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N-metil-tereftalamida

y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. Los compuestos 231, 240 y 245 tienen un resto R<sup>3</sup> no abarcado por su definición general de la página 16 [página 11 de esta traducción] (Me en el compuesto 231, OH en el compuesto 240 y H en el compuesto 245).

Todos los significados preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos mencionados anteriormente de los radicales anteriores de los compuestos de fórmula I deben entenderse de modo que estos significados o realizaciones preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos pueden combinarse entre sí en cualquier posible combinación para obtener compuestos de fórmula I y en el presente documento también se describen explícitamente compuestos de fórmula I preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos de este tipo.

Hal indica flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, bromo o cloro.

D o <sup>2</sup>H indica deuterio.



-(C=O)- u =O indica oxígeno carbonilo y significa o un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono a través de un enlace doble.

Alquilo es una cadena de hidrocarburo no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. Alquilo preferiblemente indica alquenilo metilo, además de etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo, además también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, heptilo, octilo, nonilo o decilo lineal o ramificado, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.

Alquilo cíclico o cicloalquilo es una cadena de hidrocarburo cíclica saturada y tiene 3-10, preferiblemente 3-7 átomos de C y preferiblemente indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Cicloalquilo también indica un alquilo cíclico parcialmente insaturado, como por ejemplo, ciclohexenilo o ciclohexinilo.

Alquenilo indica una cadena de hidrocarburo insaturada no ramificada (lineal) o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C.

O-alquilo u OA indica alcoxilo lineal o ramificado con 1-6 átomos de C, y preferiblemente es metoxilo, adicionalmente también por ejemplo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo o *terc*-butoxilo.

Alquiloxicarbonilo se refiere a ésteres lineales o ramificados de un derivado del ácido carboxílico de la presente invención, es decir, metiloxicarbonilo (MeOCO-), etiloxicarbonilo o butiloxicarbonilo.

Alquilcarbonilo se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada y un grupo de ácido carboxílico.

Arilo, Ar o anillo aromático indica una cadena de hidrocarburo aromático mono o policíclico o cíclico completamente insaturada, por ejemplo, fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido, asimismo preferiblemente fenilo, naftilo o bifenilo, cada uno de los cuales está mono, di o trisustituido, por ejemplo, por A, flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentiloxi, hexiloxi, nitro, ciano, formilo, acetilo, propionilo, trifluorometilo, amino, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, benciloxi, sulfonamido, metilsulfonamido, etilsulfonamido, propilsulfonamido, butilsulfonamido, dimetilsulfonamido, fenilsulfonamido, carboxilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo.

Heterociclo y heterociclilo se refieren a anillos o sistemas de anillo no aromáticos saturados o insaturados que contienen al menos un heteroátomo seleccionado entre O, S y N, incluyendo adicionalmente las formas oxidadas de azufre, en concreto SO y SO<sub>2</sub>. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen tetrahidrofurano (THF), dihidrofurano, 1,4-dioxano, morfolina, 1,4-ditiano, piperazina, piperidina, 1,3-dioxolano, imidazolidina, imidazolina, pirrolina, pirrolidina, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolina y similares.

Heteroarilo significa un heterociclo aromático o parcialmente aromático que contiene al menos un heteroátomo de anillo seleccionado entre O, S y N. Por tanto, los heteroarilos incluyen heteroarilos fusionados con otras clases de anillos, como arilos, cicloalquilos y heterociclos que no son aromáticos. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen: pirrolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, piridilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furanilo, triazinilo, tienilo, pirimidilo, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, piridazinilo, indazolilo, isoxazolilo, isoindolilo, dihidrobenzotienilo, indolizínilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, carbazolilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, quinoxalinilo, purinilo, furazanilo, tiofenilo, isobencilfuranilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, quinolilo, indolilo, isoquinolilo, dibenzofuranilo y similares. En el caso de grupos heterociclilo y heteroarilo, se incluyen anillos y sistemas de anillos que contienen de 3 a 15 átomos, formando de 1 a 3 anillos.

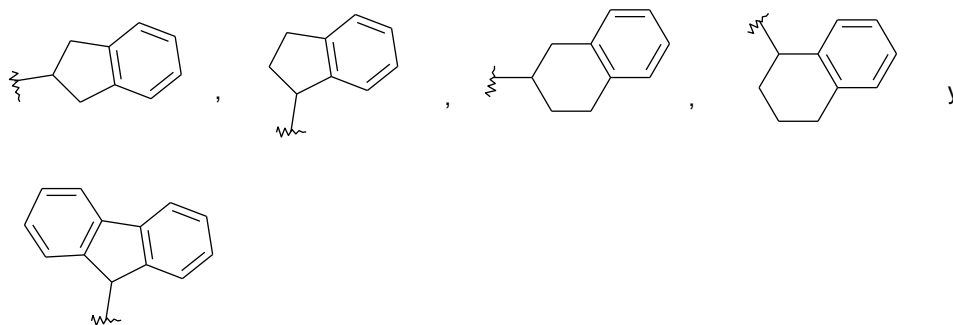
Heterociclo mono o bicíclico saturado, insaturado o aromático preferiblemente indica 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente, 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benzo-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4- o -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo no sustituido o mono, di o trisustituido.

Los radicales heterocíclicos también pueden estar parcial o completamente hidrogenados, y también indican, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- u -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- u 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilendioxifenilo, 3,4-metilendioxifenilo, 2,3-etilendioxifenilo, 3,4-etilendioxifenilo, 3,4-(difluorometilendioxi)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o -6-ilo, 2,3-(2-oxometilendioxi)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo o 2,3-dihidro-2-oxofuranilo.

Heterociclo además indica, por ejemplo, 2-oxopiperidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1H-piridin-1-ilo, 3-oxo-morfolin-4-ilo, 4-oxo-1H-piridin-1-ilo, 2,6-dioxopiperidin-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 2,6-dioxopiperazin-1-ilo, 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-3-ilo, 3-oxo-2H-piridazin-2-ilo, 2-caprolactam-1-ilo (= 2-oxoazepan-1-ilo), 2-hidroxi-6-oxopiperazin-1-ilo, 2-metoxi-6-oxopiperazin-1-ilo o 2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-on-2-ilo.

Heterocicloalquilo aquí indica un heterociclo completamente hidrogenado o saturado, heterocicloalquenilo (uno o más enlaces dobles) o heterocicloalquinilo (uno o más enlaces triples) indica un heterociclo parcial o incompletamente hidrogenado o insaturado, heteroarilo indica un heterociclo aromático o completamente insaturado.

Un grupo alquilarilo cíclico en conexión con la presente invención significa que uno o dos anillos aromáticos Ar se condensan en un alquilo cíclico no sustituido o mono o disustituido, en el que uno o dos grupos CH<sub>2</sub> y/o además, 1-11 átomos de H pueden estar sustituidos como, por ejemplo, en los radicales que se indican a continuación:



Además, las abreviaturas que aparecen a continuación tienen los siguientes significados:

	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	CBZ	benciloxicarbonilo
5	DNP	2,4-dinitrofenilo
	Fmoc	9-fluorenilmetoxicarbonilo
	imi-DNP	2,4-dinitrofenilo en la posición 1 del anillo imidazol
	OMe	éster metílico
	POA	fenoxiacetilo
10	DCCI	diciclohexilcarbodiimida
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol

Por tanto, la invención se refiere a un preparado farmacéutico que comprende un compuesto según la presente invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

- 15 La invención además se refiere a un preparado farmacéutico según la invención de este tipo, que comprende además excipientes y/o adyuvantes.

Además, la invención se refiere a un preparado farmacéutico anterior según la invención, que comprende al menos un compuesto activo adicional de medicamento.

- 20 Por derivados farmacéutica o fisiológicamente aceptables se entiende, por ejemplo, las sales del compuesto de la presente invención. Por compuestos profármaco se entiende derivados del compuesto de la presente invención que han sido modificados mediante, por ejemplo, grupos alquilo o acilo (véase también grupos protectores de amino e hidroxilo a continuación), azúcares u oligopéptidos y que son rápidamente escindidos o liberados en el organismo para formar las moléculas eficaces. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables del compuesto de la presente invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115(1995), 61-67.

- 25 El compuesto de la presente invención puede usarse en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de pepstatina en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivarse a partir de varias bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de pepstatina se preparan, en su mayor parte, mediante métodos convencionales. Si el compuesto de la presente invención contiene un grupo carboxilo, una  
30 de sus sales adecuadas puede formarse mediante la reacción del compuesto de la presente invención con una base adecuada para obtener la sal de adición de base correspondiente. Estas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido sódico e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, como piperidina, dietanolamina y  
35 N-metilglutamina. También se incluyen las sales de aluminio de la pepstatina.

Además, entre las sales de bases del compuesto de la presente invención se incluyen las sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sodio y cinc, aunque esto no pretende representar una limitación.

De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a las de amonio, a las sales de los metales alcalinos sodio y potasio y a las sales de los metales alcalinotérreos calcio y magnesio. Entre las sales del compuesto de la presente invención que derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminos primarias, secundarias y terciarias, aminos sustituidas, incluyendo también aminos sustituidas naturales, aminos cíclicos y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil)metilamina (trometamina), aunque no se pretende que esto represente una restricción.

Como se ha mencionado, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de pepstatina se forman con metales o aminos o metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminos orgánicos. Los metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Las aminos orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

Las sales de adición de base del compuesto de la presente invención se preparan poniendo la forma de ácido libre en contacto con una cantidad suficiente de la base deseada, lo que provoca la formación de la sal de manera convencional. El ácido libre puede regenerarse poniendo la forma salina en contacto con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren en algún aspecto de sus correspondientes formas salinas con respecto a determinadas propiedades físicas, como solubilidad en solventes polares; sin embargo, para los fines de la invención, las sales por los demás se corresponden con las respectivas formas de ácido libre de las mismas.

A la vista de lo indicado anteriormente, puede observarse que el término «sal farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto se entiende como un compuesto activo que comprende el compuesto de la presente invención en forma de una de sus sales, en particular si esta forma salina aporta propiedades farmacocinéticas mejoradas al compuesto activo en comparación con la forma libre del compuesto activo o cualquier otra forma salina del compuesto activo utilizado anteriormente. La forma salina farmacéuticamente aceptable del compuesto activo también puede proporcionar este compuesto activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía antes y puede incluso tener una influencia positiva sobre la farmacodinámica de este compuesto activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

Por solvatos del compuesto de la presente invención se entiende aducciones de moléculas del solvente inerte pepstatina que pueden formarse debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, hidratos como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo, con metanol o etanol.

Todas las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables de estos compuestos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.

Los compuestos de fórmula general I pueden contener uno o más centros quirales, por lo que en la presente invención también se reivindican todos los estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, etc., de los compuestos de fórmula general I.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

Los compuestos de fórmula I según la invención pueden ser quirales debido a su estructura molecular y pueden, por consiguiente, aparecer en diversas formas enantioméricas. Por tanto, pueden estar en forma racémica u ópticamente activa. Puesto que la eficacia farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos según la invención puede diferir, sería deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final, pero también incluso los productos intermedios, pueden separarse en compuestos enantioméricos por medios químicos o físicos conocidos por el experto en la materia o emplearse ya tal cual en la síntesis.

Las sales de adición de ácido adecuadas son sales orgánicas o inorgánicas de todos los ácidos fisiológica o farmacológicamente aceptables, por ejemplo, haluros, en particular clorhidratos o bromhidratos, lactatos, sulfatos, citratos, tartratos, maleatos, fumaratos, oxalatos, acetatos, fosfatos, metilsulfonatos o p-toluenosulfonatos.

Se otorga muy especial preferencia a los clorhidratos, trifluoroacetatos o bistrifluoroacetatos de los compuestos según la invención.

Por solvatos de los compuestos de fórmula I se entiende aducciones de moléculas inertes del solvente con compuestos de fórmula I que pueden formarse debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por

ejemplo, hidratos como monohidratos o dihidratos, o alcoholatos, es decir, compuestos de adición con alcoholes, como por ejemplo, con metanol o etanol.

Se pretende además que un compuesto de fórmula I incluya sus formas marcadas con isótopo. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto excepto por el hecho de que uno o más átomos del compuesto se ha sustituido por un átomo o átomos con una masa atómica o un número másico que difiere de la masa atómica o el número másico del átomo natural. Entre los ejemplos de isótopos que se encuentran fácilmente en el mercado y que pueden incorporarse a un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Se puede usar un compuesto de fórmula I marcado con isótopo de diversas formas beneficiosa. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo dentro del cual se ha incorporado, por ejemplo, un radioisótopo, como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , es adecuado para ensayos de distribución en tejidos de medicamentos y/o sustratos. Estos radioisótopos, es decir, tritio ( $^3\text{H}$ ) y carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ), son especialmente preferidos debido a su sencilla preparación y a la excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio ( $^2\text{H}$ ), a un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con el isótopo. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en dosis más bajas o en un aumento de la semivida *in vivo*, lo que en la mayoría de las circunstancias representaría una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo puede prepararse habitualmente realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopo por un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

Para manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto isotópico cinético primario, también se puede incorporar deuterio ( $^2\text{H}$ ) en un compuesto de fórmula I. El efecto isotópico cinético primario es un cambio en la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado normalmente tiene como consecuencia una reducción de la energía del estado fundamental para un enlace químico y causa, por tanto, una reducción de la velocidad de rotura de enlaces limitantes de la velocidad. Si la rotura de enlaces se produce en de una región de punto de silla, o en sus proximidades, a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, los cocientes de distribución de productos se pueden alterar de forma sustancial. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$ . Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* se puede modificar considerablemente y tiene como resultado una mejora de las propiedades farmacocinéticas.

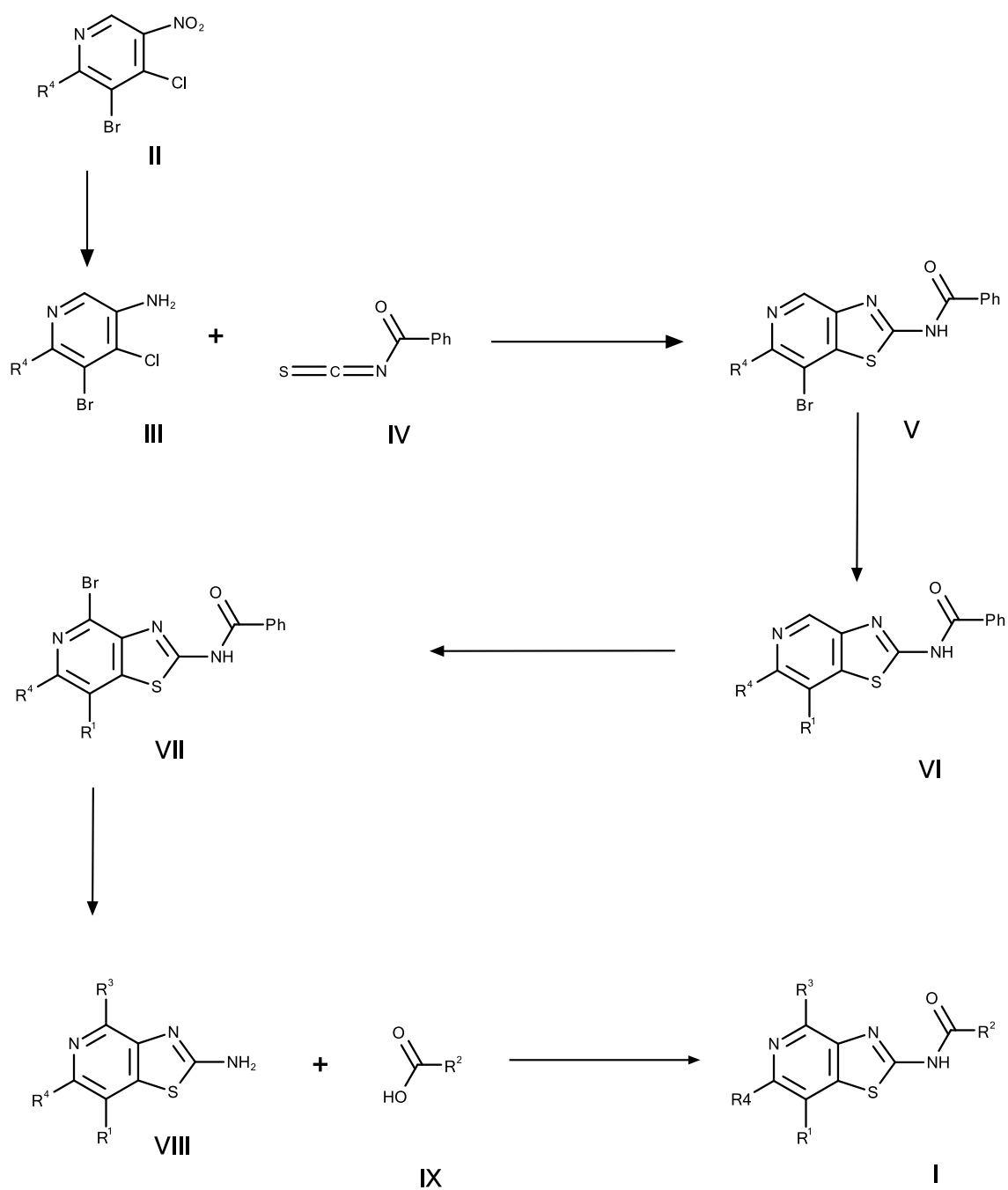
Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, la persona experta en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos, conservando a la vez las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con malos perfiles farmacocinéticos son susceptibles del metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, lo que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I con mejor estabilidad a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen de este modo mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida ( $t_{1/2}$ ) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ( $C_{\text{máx}}$ ), área bajo la curva de dosis-respuesta (AUC) y F; y en términos de reducción del aclaramiento, dosis y costes de materiales.

La siguiente explicación está destinada a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en los que diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han sustituido por átomos de deuterio. Las determinaciones de la semivida permiten la determinación favorable y precisa del grado al cual ha mejorado la resistencia al metabolismo oxidativo. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta el 100 % como consecuencia de un intercambio de hidrógeno-deuterio de este tipo.

La sustitución de hidrógeno por deuterio en un compuesto de fórmula I también se puede usar para conseguir una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si aparece un metabolito tóxico por escisión oxidativa del enlace carbono-hidrógeno (C-H), puede ser razonable asumir que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción de metabolitos no deseados, incluso si la oxidación en particular no es un paso

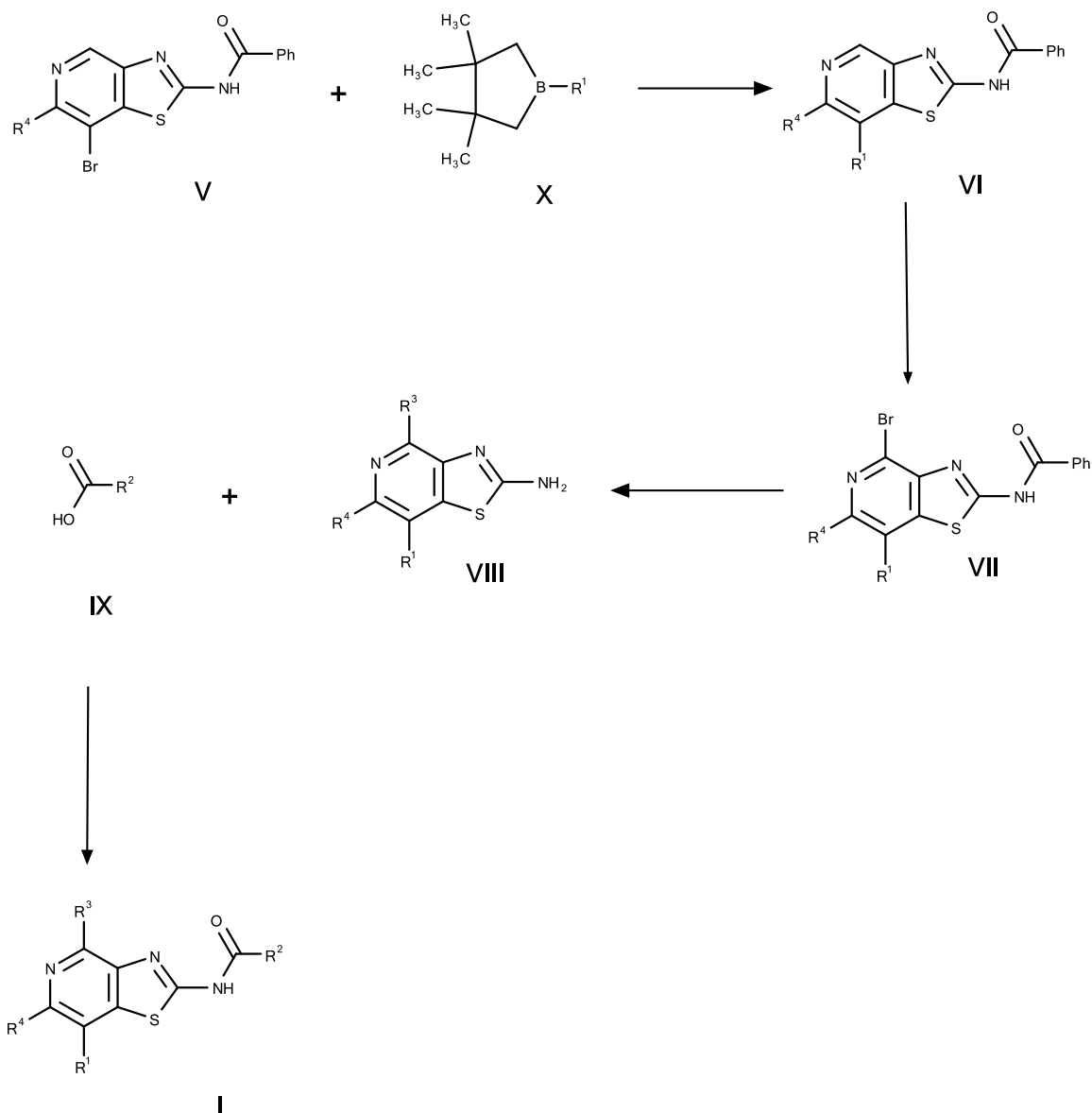
determinante de la velocidad. Se proporciona más información sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de hidrógeno por deuterio por ejemplo en Hanzlik y cols., J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider y cols., J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette y cols., Biochemistry 33(10), 2927-2937, 1994 y Jarman y cols. Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

- 5 La invención también se refiere a mezclas de los compuestos de fórmula I según la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son mezclas especialmente preferidas de dos compuestos estereoisoméricos. No obstante, también se da preferencia a las mezclas de dos o más compuestos de fórmula I.
- 10 Además, la invención se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I, caracterizado porque
- 15 a) un compuesto de fórmula II se somete a una reducción para obtener un compuesto de fórmula III; un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV a temperatura elevada para obtener un compuesto de fórmula V; un compuesto de fórmula V se convierte en un compuesto de fórmula VI utilizando un catalizador y una base; un compuesto de fórmula VI se convierte en un compuesto de fórmula VII mediante bromación; un compuesto de fórmula VII se convierte en un compuesto de fórmula VIII en condiciones esencialmente básica y un compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IX en condiciones estándar de amidación o de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I,

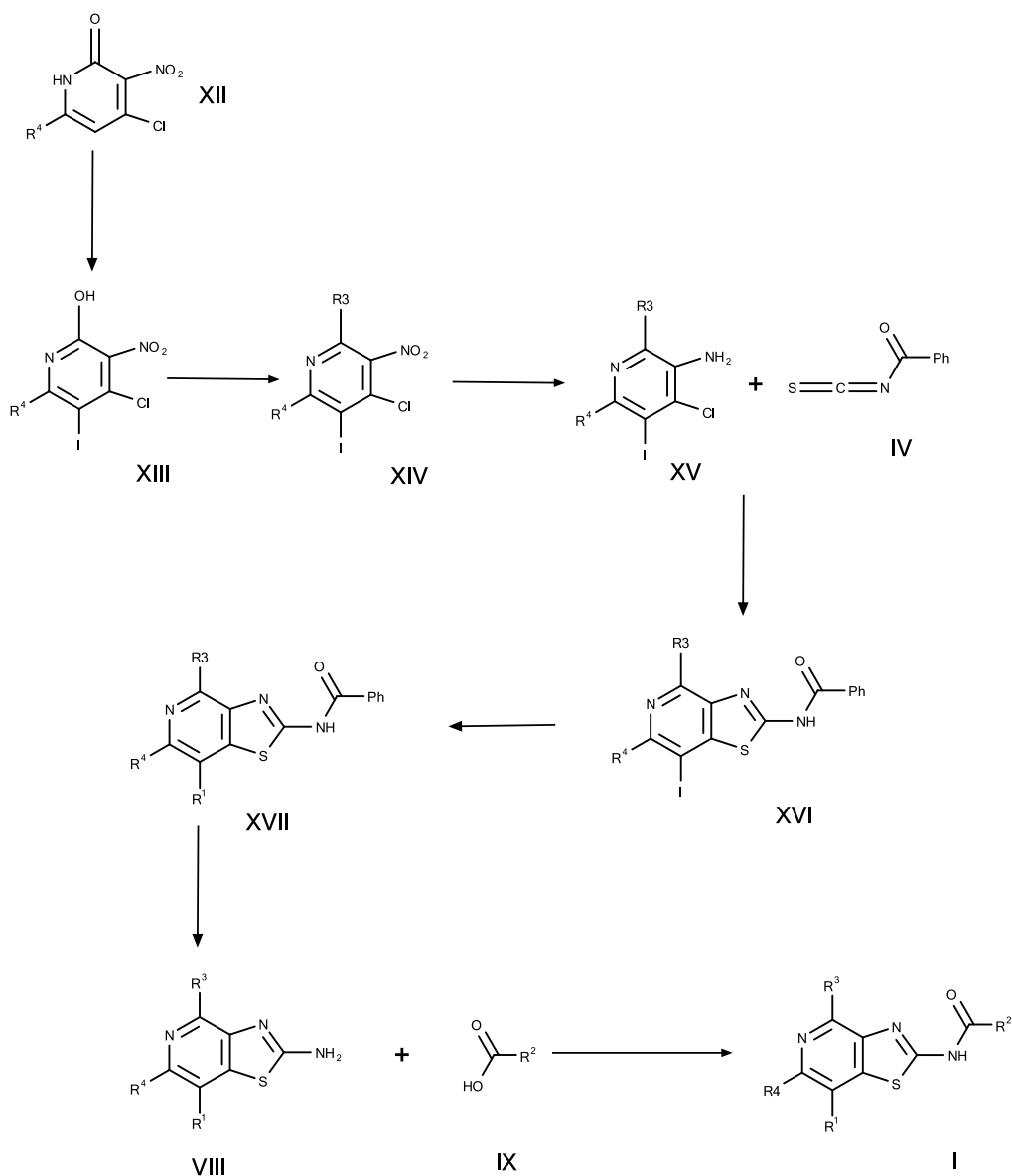


- b) un compuesto de fórmula V se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X en condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula VI; un compuesto de fórmula VI se convierte en un compuesto de fórmula VII mediante bromación; un compuesto de fórmula VII se convierte en un compuesto de fórmula VIII en condiciones esencialmente básicas y un compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IX en condiciones estándar de amidación o de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I,





- c) un compuesto de fórmula XII se somete a yodación para obtener un compuesto de fórmula XIII; un compuesto de fórmula XIII se convierte en un compuesto de fórmula XIV mediante tratamiento con una base y un electrófilo; un compuesto de fórmula XIV se convierte en un compuesto de fórmula XV mediante reducción; un compuesto de fórmula XV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV a temperatura elevada para obtener un compuesto de fórmula XVI; un compuesto de fórmula XVI se convierte en un compuesto de fórmula XVII en condiciones catalíticas en un compuesto de fórmula XVII; un compuesto de fórmula XVII se convierte en un compuesto de fórmula VIII en condiciones básicas y un compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IX en condiciones estándar de amidación o de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I,



- d) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido, o
- e) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

5

También es posible realizar las reacciones por etapas en cada caso y modificar la secuencia de las reacciones de unión de las unidades con adaptación del concepto de grupo protector.

Los materiales de partida o compuestos de partida generalmente son conocidos. Si son nuevos, pueden prepararse mediante métodos conocidos *per se*.

10

Si se desea, los materiales de partida pueden formarse también *in situ*, pero no aislándolos a partir de la mezcla de reacción, sino que en su lugar se convierten inmediatamente en los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I se obtienen preferiblemente liberándolos de sus derivados funcionales mediante solvólisis, en particular mediante hidrólisis o mediante hidrogenólisis. Los materiales de partida preferidos para la solvólisis o hidrogenólisis son aquellos que contienen en consecuencia grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos en lugar de uno o más grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo libres, preferiblemente aquellos que llevan un grupo protector de amino en lugar de un átomo de H que está conectado a un átomo de N. Se da preferencia además a materiales de partida que llevan un grupo protector de hidroxilo en lugar del átomo de H de un grupo hidroxilo. Se da preferencia también a materiales de partida que llevan un grupo protector de carboxilo en lugar de un grupo carboxilo libre. También es posible que en la molécula del material de partida se encuentren diversos grupos amino, carboxilo y/o hidroxilo protegidos idénticos o diferentes. Si los grupos protectores presentes son diferentes entre sí, en muchos casos, estos pueden escindirse de forma selectiva.

El término «grupo protector de amino» se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger (bloquear) un grupo amino frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos de estos grupos, en particular, grupos acilo no sustituidos o sustituidos, adicionalmente grupos arilo no sustituidos o sustituidos (por ejemplo, 2,4-dinitrofenilo) o aralquilo (por ejemplo, bencilo, 4-nitrobencilo, trifenilmetilo). Puesto que los grupos protectores de amino se eliminan tras la reacción o secuencia de reacciones deseada, su tipo y tamaño no son además cruciales; sin embargo, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular de 1 a 8 átomos de C. El término «grupo acilo» debe entenderse en el sentido más amplio en conexión con el presente proceso. Abarca grupos acilo derivados de ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos alifáticos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos y, en particular, grupos alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo y, especialmente, aralcoxicarbonilo. Ejemplos de estos grupos acilo son alcanóilo, como acetilo, propionilo, butirilo aralcanóilo, como fenilacetilo; aroílo, como benzoílo o toluílo; arioxiacalcanoílo, como fenoxiacetilo; alcóxicarbonilo, como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetóxicarbonilo, BOC, 2-yodoetóxicarbonilo; aralcoxicarbonilo, como CBZ, 4-metoxibenciloicarbonilo o FMOC. Los grupos acilo preferidos son CBZ, FMOC, bencilo y acetilo.

El término «grupo protector de ácido» o «grupo protector de carboxilo» también se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo -COOH frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Es típico el uso de ésteres en lugar de ácidos libres, por ejemplo, de ésteres de alquilo sustituidos y no sustituidos (como metilo, etilo, *terc*-butilo y sus derivados sustituidos), de ésteres de sililo o ésteres de bencilo sustituidos y no sustituidos. El tipo y tamaño de los grupos protectores de ácido no es crucial, aunque se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular 1 a 10, átomos de C.

El término «grupo protector de hidroxilo» también se conoce de forma general y se refiere a grupos que son adecuados para proteger un grupo hidroxilo frente a reacciones químicas, pero que se eliminan fácilmente después de que se haya llevado a cabo la reacción química deseada en cualquier otra parte de la molécula. Son típicos entre estos grupos los grupos arilo, aralquilo o acilo sustituidos o no sustituidos mencionados anteriormente, además de los grupos alquilo. Su tipo y tamaño de los grupos protectores de hidroxilo no es crucial, aunque se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 20, en particular 1 a 10, átomos de C. Son ejemplos de grupos protectores de hidroxilo, entre otros, bencilo, p-nitrobencilo, p-toluenosulfonilo y acetilo, donde se prefieren bencilo y acetilo.

Se encuentran ejemplos típicos adicionales de grupos protectores de amino, ácido e hidroxilo, por ejemplo, en «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», cuarta edición, Wiley-Interscience, 2007.

Los derivados funcionales de los compuestos de fórmula I que se usan como materiales de partida se pueden preparar por métodos conocidos de síntesis de aminoácidos y péptidos, como se describe, por ejemplo, en dichos trabajos convencionales y solicitudes de patente.

Los compuestos de fórmula I se liberan a partir de sus derivados funcionales, dependiendo del grupo protector utilizado, por ejemplo, con la ayuda de ácidos fuertes, usando de forma ventajosa ácido trifluoroacético o ácido perclórico, pero también usando otros ácidos inorgánicos fuertes, como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, ácidos orgánicos fuertes, como ácido tricloroacético, o ácidos sulfónicos, como ácido benzoil- o p-toluenosulfónico. La presencia de un solvente inerte adicional y/o un catalizador es posible, aunque no siempre es necesario.

Dependiendo de la correspondiente vía de síntesis, los materiales de partida pueden hacerse reaccionar opcionalmente en presencia de un solvente inerte.

Son solventes inertes adecuados, por ejemplo, heptano, hexano, éter de petróleo, DMSO, benceno, tolueno, xileno, tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *terc*-butanol; éteres, como éter dietílico, éter diisopropílico (preferiblemente para sustitución en el nitrógeno indol), tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres glicólicos, como éter monometílico o monoetilico de etilenglicol, éter dimetílico de etilenglicol (diglima); cetonas, como acetona o

butanona; amidas, como acetamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona (NMP) o dimetilformamida (DMF); nitrilos, como acetonitrilo; ésteres, como acetato de etilo, ácidos carboxílicos o anhídridos de ácido, como por ejemplo, ácido acético o anhídrido acético, compuestos nitrogenados, como nitrometano o nitrobenzeno, opcionalmente también mezclas de dichos solventes con una o más mezclas con agua.

- 5 La cantidad de solvente no es crucial; se pueden añadir preferiblemente de 10 a 500 g de solvente por g del compuesto de fórmula I que va a reaccionar.

- Puede ser ventajoso añadir un agente de unión a ácido, por ejemplo un hidróxido de metal alcalino o alcalinotérreo, carbonato o bicarbonato u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ácidos débiles, preferiblemente una sal de potasio, sodio o calcio, o añadir una base orgánica, como por ejemplo, trietilamina, dimetilamina, piridina o quinolina, o un exceso de componente amino.

- Los compuestos resultantes según la invención se pueden separar de la solución correspondiente en la que se han preparado (por ejemplo, mediante centrifugación y lavado) y se puede conservar en otra composición tras la separación, o pueden permanecer directamente en la solución de preparación. Los compuestos resultantes según la invención también se pueden recoger en los solventes deseados para el uso en particular.

- 15 La duración de la reacción depende de las condiciones de reacción seleccionadas. En general, la duración de la reacción es de 0,5 horas a 10 días, preferiblemente de 1 a 24 horas. Con el uso de un microondas, el tiempo de reacción puede reducirse a valores de 1 a 60 minutos.

- Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, mediante métodos conocidos, como se describe en la literatura (por ejemplo en trabajos convencionales, como Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de química orgánica], Georg Thieme Verlag, Stuttgart), por ejemplo en las condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones. También puede hacerse uso aquí de variantes conocidas *per se*, que no se describen en este documento con mayor detalle.

- 25 Las etapas del proceso convencional, como por ejemplo, la adición de agua a la mezcla de reacción y la extracción, permiten obtener los compuestos después de la eliminación del solvente. Puede ser ventajoso, para la purificación adicional del producto, continuar esta con una destilación o cristalización o realizar una purificación cromatográfica.

- Un ácido de fórmula I puede convertirse en la sal de adición asociada usando una base, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes del ácido y la base en un solvente inerte, como etanol, incluyendo una evaporación. Las bases adecuadas para esta reacción son, en particular, aquellas que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. De este modo, el ácido de fórmula I puede convertirse en la correspondiente sal de metal, en especial, en sal de metal alcalino o alcalinotérreo, usando una base (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de potasio, carbonato sódico o carbonato de potasio) o en la correspondiente sal de amonio. También son adecuadas para esta reacción bases orgánicas que dan sales fisiológicamente aceptables, por ejemplo etanolamina.

- Por otro lado, una base de fórmula I puede convertirse en la sal de adición de ácido asociada usando un ácido, por ejemplo, mediante la reacción de cantidades equivalentes de la base y el ácido en un solvente inerte como etanol, con la posterior evaporación. Los ácidos adecuados para esta reacción son, en particular, aquellos que proporcionan sales fisiológicamente aceptables. Por tanto, es posible utilizar ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácidos hidrácidos, como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico; ácidos fosfóricos, como ácido ortofosfórico, ácido sulfámico; otros ácidos orgánicos, en particular ácidos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o carboxílicos heterocíclicos mono- o polibásicos, sulfónico o sulfúrico, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido pivalico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido metano o etanosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxisulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácidos mono- y disulfónicos de naftaleno o ácido laurilsulfúrico. Pueden usarse sales con ácidos fisiológicamente no aceptables, por ejemplo picratos, para el aislamiento y/o purificación de los compuestos de fórmula I.

- Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I se toleran bien y tienen valiosas propiedades farmacológicas.

Puesto que se ha demostrado que los receptores de adenosina, como A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub>, regulan por disminución la respuesta inmune durante la inflamación y protegen a los tejidos del daño inmunitario, la inhibición de la señalización a través de los receptores de adenosina puede utilizarse para intensificar y prolongar la respuesta inmunitaria.

Los métodos proporcionados en este documento aumentan la respuesta inmunitaria. En un ejemplo, el método aumenta el daño tisular deseado y dirigido, tal como el daño de un tumor, por ejemplo, el cáncer. En este documento se describen métodos para inhibir uno o más procesos que conducen a la producción de adenosina extracelular y la señalización desencadenada por adenosina a través de sus receptores. Por ejemplo, la potenciación de la respuesta inmunitaria, la inflamación local del tejido y la destrucción dirigida del tejido se logra mediante: inhibición o reducción de la hipoxia del tejido local que produce adenosina; degradando (o inactivando) la adenosina extracelular acumulada; al prevenir o disminuir la expresión de los receptores de adenosina en las células inmunitarias y/o inhibiendo/antagonizando la señalización por ligandos de adenosina a través de sus receptores. Los resultados descritos en este documento demuestran que mediante la administración *in vivo* de agentes que interrumpen la vía de «hipoxia -> acumulación de adenosina -> señalización del receptor de adenosina inmunosupresor a las células inmunitarias» en sujetos que padecen distintas enfermedades (por ejemplo, cáncer y septicemia) puede dar lugar a un tratamiento *in vivo* de tumores o una mejora de la inmunización.

En un ejemplo, el método incluye la administración de uno o más inhibidores de la adenosina extracelular y/o de inhibidores de los receptores de adenosina, como un antagonista de los receptores de adenosina. Para aumentar la eficacia de una vacuna, uno o más inhibidores de los receptores de adenosina y/o inhibidores de la adenosina extracelular pueden administrarse junto con la vacuna. En un ejemplo, uno o más inhibidores de receptores de adenosina o inhibidores de adenosina extracelular se administran para aumentar una respuesta inmunitaria/inflamación. En otro ejemplo, se proporciona un método para lograr un daño tisular específico, como destrucción del tumor.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están causadas, favorecidas y/o propagadas por adenosina u otros agonistas de receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub>.

La invención también se refiere, en particular, a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.

Por estados fisiológicos y/o fisiopatológicos se entiende estados fisiológicos y/o fisiopatológicos que son médicamente relevantes, como por ejemplo, enfermedades o afecciones y trastornos médicos, dolencias, síntomas o complicaciones y similares, en especial enfermedades.

La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

La invención además se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno hiperproliferativo es cáncer.

Por tanto, la invención preferiblemente se refiere en particular a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, donde el cáncer se selecciona a partir del grupo compuesto por leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia granulocítica aguda, cáncer de corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, hiperplasia de cuello uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer coriónico, leucemia granulocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, trombocitosis esencial, carcinoma genitourinario, glioma, glioblastoma, leucemia de células pilosas, carcinoma de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma pulmonar, linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinooma pancreática maligno, carcinoma de tiroides medular, melanoma, mieloma múltiple, micosis fungoide, leucemia mieloide y linfocítica, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer pulmonar no microcítico, sarcoma osteogénico, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, policitemia vera, carcinoma cerebral primario, macroglobulinemia primaria, cáncer de próstata, cáncer de células renales, rhabdomyosarcoma, cáncer de piel, cáncer pulmonar microcítico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, cáncer de testículo, cáncer de tiroides y tumor de Wilms.

La invención además preferiblemente se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados

fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades o trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno hiperproliferativo se selecciona a partir del grupo compuesto por degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Crohn, cirrosis, enfermedades relacionadas con inflamación crónica, retinopatía diabética proliferativa, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía del prematuro, granulomatosis, hiperproliferación inmunitaria asociada a trasplante de órgano o tejido y enfermedad o trastorno inmunoproliferativo seleccionado a partir del grupo compuesto por enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperproliferación vascular secundario a hipoxia retiniana y vasculitis.

La invención además preferiblemente se refiere a un medicamento que comprende al menos un compuesto según la invención y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos, donde la enfermedad o trastorno infeccioso se selecciona a partir del grupo compuesto por

- a) enfermedades infecciosas inducidas por virus, que están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flavivirus y/o adenovirus donde los retrovirus se seleccionan entre lentivirus u oncorretrovirus, donde el lentivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VIHS, VAEC, VMV y VAIE, y el oncorretrovirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HTLV-I, HTLV-II y VLB, el hepadnavirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHB, GSHV y WHV, el herpesvirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHS I, VHS II, EBV, VZV, HCMV o VHH 8 y el flavivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HCV, virus del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla,
- b) enfermedades infecciosas bacterianas causadas por bacterias Gram-positivas donde las bacterias Gram-positivas se seleccionan a partir del grupo compuesto por estafilococos susceptibles y resistentes a metilicina (incluidos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* y estafilococos coagulasa negativos), *Staphylococcus aureus* de susceptibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA), estreptococos susceptibles y resistentes a penicilina (incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* y estreptococos del grupo C (GCS), estreptococos del grupo G (GGS) y estreptococos viridans), enterococos (incluidas cepas susceptibles y resistentes a vancomicina como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia* spp. (incluida *C. pneumoniae*) y *Mycobacterium tuberculosis*,
- c) enfermedades infecciosas bacterianas que están causadas por bacterias Gram-negativas donde las bacterias Gram-negativas se seleccionan a partir del grupo compuesto por el género *Enterobacteriaceae*, que incluye *Escherichia* spp. (incluida *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., el género *Pseudomonas* (incluida *P. aeruginosa*), *Moraxella* spp. (incluida *M. catarrhalis*), *Haemophilus* spp. y *Neisseria* spp.,
- d) enfermedades infecciosas inducidas por parásitos intracelulares activos seleccionados a partir del grupo compuesto por el filo *Apicomplexa*, o *Sarcomastigophora* (incluidos *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* o *Theileria*), *Cryptosporidia*, *Sacrocystida*, *Amoebia*, *Coccidia* y *Trichomonadia*.

Se pretende que los medicamentos descritos anteriormente incluyan el uso correspondiente de los compuestos según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de los estados fisiológicos y/o fisiopatológicos anteriores.

Se pretende adicionalmente que los medicamentos descritos anteriormente incluyan el método correspondiente para el tratamiento y/o profilaxis de los estados fisiológicos y/o fisiopatológicos anteriores en el que al menos un compuesto según la invención se administra a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que se puede demostrar fácilmente en ensayos enzimáticos y experimentos en animales, como se describe en los ejemplos. En estos ensayos enzimáticos, los compuestos según la invención preferiblemente muestran y causan un efecto inhibidor que normalmente está documentado por valores de IC<sub>50</sub> en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo de concentraciones micromolares y, más preferiblemente, en el intervalo de concentraciones nanomolares.

Los compuestos según la invención pueden administrarse a humanos o animales, en particular a mamíferos como primates, perros, gatos, ratas o ratones, y se pueden usar en el tratamiento terapéutico del cuerpo

humano o animal y para combatir las enfermedades mencionadas anteriormente. Se pueden usar además como agentes diagnósticos o como reactivos.

Asimismo, los compuestos según la invención se pueden usar para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de adenosina. Además, son especialmente adecuados para su uso en métodos diagnósticos para enfermedades en conexión con la actividad de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de adenosina alterada. Por tanto, la invención además se refiere al uso de los compuestos según la invención para el aislamiento e investigación de la actividad o expresión de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de adenosina o como ligandos e inhibidores de los receptores  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  de adenosina.

Para fines diagnósticos, los compuestos según la invención pueden, por ejemplo, estar marcados radiactivamente. Son ejemplos de marcajes radiactivos  $^3H$ ,  $^{14}C$ ,  $^{231}I$  y  $^{125}I$ . Un método preferido de marcaje es el método de iodogen (Fraker y cols., 1978). Además, los compuestos según la invención se pueden marcar mediante enzimas, fluoróforos y quimióforos. Son ejemplos de enzimas la fosfatasa alcalina,  $\beta$ -galactosidasa y glucosa oxidasa, un ejemplo de fluoróforo es fluoresceína, un ejemplo de quimióforo es luminol, y sistemas de detección automáticos, por ejemplo, para coloraciones fluorescentes, se describen, por ejemplo, en los documentos US 4 125 828 y US 4 207 554.

La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención y su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y trastornos donde la inactivación parcial o total de los receptores de adenosina  $A_{2A}$  y/o  $A_{2B}$  puede ser beneficiosa.

Los compuestos de fórmula I se pueden usar para la preparación de preparados farmacéuticos, en particular, mediante métodos no químicos. En este caso, se pueden convertir en una forma farmacéutica idónea junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido y/o semilíquido y, opcionalmente, en combinación con uno o más compuestos activos adicionales.

La invención, por tanto, además se refiere a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones. En especial, la invención también se refiere a preparados farmacéuticos que comprenden excipientes y/o adyuvantes adicionales, y además a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto activo de medicamento adicional.

En especial, la invención también se refiere a un proceso para la preparación de un preparado farmacéutico, caracterizado porque un compuesto de fórmula I y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforma en una forma farmacéutica adecuada junto con un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido y, opcionalmente, con un compuesto activo de medicamento adicional.

Los preparados farmacéuticos según la invención pueden usarse como medicamentos en medicina humana o veterinaria. El paciente o huésped puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, especialmente humanos; roedores, como ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son interesantes para las investigaciones experimentales, donde proporcionan un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

Las sustancias transportadoras adecuadas son sustancias orgánicas o inorgánicas que sean idóneas para la administración enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica y no reaccionen con los nuevos compuestos, por ejemplo, agua, aceites vegetales (como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao), alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, hidratos de carbono, como lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco, lanolina o vaselina. Gracias a sus conocimientos, el experto en la materia está familiarizado con dichos adyuvantes para la formulación del medicamento deseado. Aparte de solventes, por ejemplo agua, solución salina fisiológica o alcoholes, como por ejemplo, etanol, propanol o glicerol, soluciones de azúcar, como soluciones de glucosa o manitol, o una mezcla de dichos solventes, formadores de gel, auxiliares de comprimidos y otros vehículos de principios activos, también es posible usar, por ejemplo, agentes lubricantes, estabilizantes y/o humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, antioxidantes, dispersantes, antiespumantes, sustancias tampón, saborizantes y/o aromatizantes o correctores del sabor, conservantes, solubilizantes o colorantes. Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención pueden comprender uno o más compuestos activos adicionales, por ejemplo una o más vitaminas.

Si se desea, los preparados o medicamentos según la invención pueden comprender uno o más compuestos activos adicionales y/o uno o más potenciadores de la acción (adyuvantes).

Los términos «formulación farmacéutica» y «preparado farmacéutico» se usan como sinónimos para los fines de la presente invención.

Como se usa en este documento, «tolerado farmacéuticamente» se refiere a medicamentos, reactivos de precipitación, excipientes, adyuvantes, estabilizantes, solventes y otros agentes que facilitan la administración de los preparados farmacéuticos obtenidos a partir de ellos a un mamífero sin efectos secundarios fisiológicos no deseados, como por ejemplo, náuseas, mareos, problemas de digestión o similares.

- 5 En los preparados farmacéuticos para administración parenteral, existe un requisito de isotonicidad, euhidratación y tolerabilidad y seguridad de la formulación (baja toxicidad) de los adyuvantes empleados y del acondicionamiento primario. Sorprendentemente, los compuestos según la invención tienen preferiblemente la ventaja de que es posible su uso directo y, por tanto, antes del uso de los compuestos según la invención en formulaciones farmacéuticas no son necesarios pasos adicionales de purificación para la eliminación de agentes toxicológicamente inaceptables, como por ejemplo, altas concentraciones de solventes orgánicos u otros adyuvantes toxicológicamente inaceptables.

- 10 En particular, la invención también se refiere preferiblemente a preparados farmacéuticos que comprenden al menos un compuesto según la invención en forma de precipitado no cristalino, precipitado cristalino o en forma disuelta o resuspendida y, opcionalmente, excipientes y/o adyuvantes y/o compuestos farmacéuticos activos adicionales.

Los compuestos según la invención permiten preferiblemente la preparación de formulaciones muy concentradas sin que se produzca la agregación no deseada desfavorable de los compuestos según la invención. Por tanto, pueden prepararse soluciones listas para usar con un alto contenido de principio activo con ayuda de los compuestos según la invención con solventes acuosos o en medios acuosos.

- 20 Los compuestos y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables también pueden liofilizarse y los liofilizados resultantes pueden utilizarse, por ejemplo, para la preparación de preparados para inyección.

- 25 Las preparaciones acuosas se pueden preparar disolviendo o resuspendiendo los compuestos según la invención en una solución acuosa y añadiendo, opcionalmente, adyuvantes. Para este fin, se añaden ventajosamente volúmenes definidos de soluciones madre que comprenden dichos adyuvantes adicionales en concentraciones definidas a una solución o suspensión que tiene una concentración definida de compuestos según la invención, y la mezcla se diluye opcionalmente con agua a la concentración precalculada. Alternativamente, los adyuvantes pueden añadirse en forma sólida. Las cantidades de soluciones madre y/o agua que son necesarias en cada caso se pueden añadir posteriormente a la solución o suspensión acuosa obtenida. Los compuestos según la invención también pueden disolverse o resuspenderse de forma ventajosa directamente en una solución que comprenda todos los adyuvantes adicionales.

- 30 Pueden prepararse de forma ventajosa soluciones o suspensiones que comprendan los compuestos según la invención y que tengan un pH de 4 a 10, preferiblemente un pH de 5 a 9, y una osmolalidad de 250 a 350 mOsmol/kg. De este modo, el preparado farmacéutico puede administrarse de forma directa, básicamente sin dolor, por vía intravenosa, intraarterial, intraarticular, subcutánea o percutánea. Además, el preparado también se puede añadir a soluciones para infusión, como por ejemplo, solución de glucosa, solución salina isotónica o solución de Ringer, que pueden contener compuestos activos adicionales, permitiendo así también cantidades relativamente grandes del compuesto activo que se tiene que administrar.

Los preparados farmacéuticos según la invención también pueden comprender mezclas de diversos compuestos según la invención.

- 40 Los preparados según la invención se toleran bien fisiológicamente, son fáciles de preparar, se pueden dispensar de forma precisa y son preferiblemente estables con respecto al ensayo, productos de descomposición y agregados durante su conservación y transporte y durante múltiples procesos de congelación y descongelación. Se pueden conservar preferiblemente de forma estable durante un periodo de al menos tres meses a dos años a la temperatura del refrigerador (2-8 °C) y a temperatura ambiente (23-27 °C) y una humedad atmosférica relativa (h.r.) del 60 %.

- 45 Por ejemplo, los compuestos según la invención se pueden conservar de forma estable mediante el secado y, cuando sea necesario, convertirlos en un preparado farmacéutico listo para su uso mediante su disolución o resuspensión. Los posibles métodos de secado son, por ejemplo, sin que se limite a estos ejemplos, secado con gas nitrógeno, secado en horno al vacío, liofilización, lavado con solventes orgánicos y posterior secado al aire, secado en lecho líquido, secado en lecho fluido, secado por pulverización, secado en rodillos, secado en capas, secado al aire a temperatura ambiente y otros métodos.

El término «cantidad eficaz» indica la cantidad de un medicamento o de un compuesto activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano la respuesta biológica o médica que busca o desea, por ejemplo, un investigador o un médico.



Además, el término «cantidad terapéuticamente eficaz» indica una cantidad que, comparada con un sujeto concreto que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: mejora del tratamiento, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, estado patológico, dolencia, trastorno o prevención de efectos secundarios, o también una reducción de la progresión de una enfermedad, dolencia o trastorno. El término «cantidad terapéuticamente eficaz» también abarca las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

Con el uso de preparaciones o medicamentos según la invención, los compuestos según la invención y/o sales y solvatos de los mismos fisiológicamente aceptables se usan generalmente de forma análoga a composiciones o preparados conocidos disponibles en el mercado, preferiblemente en dosis de entre 0,1 y 500 mg, en especial entre 5 y 300 mg, por unidad de uso. La dosis diaria está, preferiblemente, entre 0,001 y 250 mg/kg, en particular entre 0,01 y 100 mg/kg, de peso corporal. El preparado se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo dos, tres o cuatro veces al día. Sin embargo, la dosis individual para un paciente depende de un gran número de factores individuales, como por ejemplo, la eficacia del compuesto utilizado en particular, de la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, nutrición, del momento y método de administración, de la tasa de excreción, de la combinación con otros medicamentos y de la gravedad y duración de la enfermedad en particular.

Una medida de la captación por un organismo del compuesto activo de un medicamento es su biodisponibilidad. Si el compuesto activo de un medicamento se administra al organismo por vía intravenosa en forma de solución para inyección, su biodisponibilidad absoluta, es decir, la proporción del fármaco que llega a la circulación sistémica, es decir, a la circulación principal, de forma inalterada, es del 100 %. En el caso de administración oral de un compuesto activo terapéutico, el compuesto activo está generalmente en forma de un sólido en la formulación, por lo que debe disolverse primero para que pueda superar las barreras de entrada, por ejemplo, el tubo digestivo, las membranas mucosas bucales, las membranas nasales o la piel, es particular el estrato córneo, o pueda ser absorbido por el organismo. Los datos de la farmacocinética, es decir de la biodisponibilidad, se pueden obtener de forma análoga al método de J. Shaffer y cols., J. Pharm. Sciences, 88 (1999), 313-318.

Además, los medicamentos de este tipo pueden prepararse mediante uno de los procesos que se conocen en general en la técnica farmacéutica.

Los medicamentos pueden adaptarse para su administración mediante cualquier vía adecuada deseada, por ejemplo, mediante las vías oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, pulmonar, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica y, en especial, intraarticular). Los medicamentos de este tipo pueden prepararse por medio de todos los procesos conocidos en la técnica farmacéutica mediante, por ejemplo, combinación del compuesto activo con el excipiente (o excipientes) o el adyuvante (o adyuvantes).

La administración parenteral es adecuada preferiblemente para la administración de los medicamentos según la invención. En el caso de administración parenteral, es especialmente preferida la administración intraarticular.

Por tanto, la invención también se refiere preferiblemente al uso de un preparado farmacéutico según la invención para la administración intraarticular en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por artrosis, lesiones traumáticas del cartílago, dolor, alodinia o hiperalgesia.

La administración intraarticular tiene la ventaja de que el compuesto según la invención se puede administrar directamente en el líquido sinovial en las proximidades del cartílago articular y es capaz también de difundir desde ahí al interior del tejido cartilaginoso. Los preparados farmacéuticos según la invención también se pueden inyectar, por tanto, directamente dentro del espacio articular y desarrollar así su acción directamente en el sitio de acción como se pretende. Los compuestos según la invención son también adecuados para la preparación de medicamentos que se han de administrar por vía parenteral teniendo una liberación lenta, mantenida y/o controlada del compuesto activo. Por tanto, son también adecuados para la preparación de formulaciones de liberación retardada, que son ventajosas para el paciente, puesto que la administración solo es necesaria a intervalos relativamente grandes.

Entre los medicamentos adaptados para administración parenteral se incluyen soluciones acuosas y no acuosas estériles para inyección que comprenden antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos, mediante las cuales la formulación se hace isotónica con la sangre o el líquido sinovial del receptor que se va a tratar; así como suspensiones acuosas y no acuosas estériles, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden suministrarse en recipientes de dosis única o multidosis, por ejemplo, en ampollas y viales sellados, y conservarse liofilizadas, de modo que solo sea necesaria la adición del líquido vehículo estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección preparadas según la formulación pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Los compuestos según la invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, como por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- 5 Los compuestos según la invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como excipientes que dirigen el medicamento. Estos polímeros pueden abarcar polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxi-propilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o poli-(óxido de etileno)polilisina sustituido con radicales palmitoílo. Los compuestos según la invención se pueden además acoplar a una clase de polímeros biodegra-
- 10 poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos, ácido poli(láctico-co-glicólico), polímeros como por ejemplo conjugados entre dextrano y metacrilatos, polifosfoésteres, diversos polisacáridos y poliaminas y poli-ε-caprolactona, albúmina, chitosán, colágeno o gelatina modificada y entrecruzada o copolímeros anfipáticos en bloque de hidrogeles.

- 15 Son adecuados para administración enteral (oral o rectal), en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, jarabes, zumos, gotas o supositorios; y son adecuados para uso tópico pomadas, cremas, pastas, lociones, geles, pulverizadores, espumas, aerosoles, soluciones (por ejemplo, soluciones en alcoholes, como etanol o isopropanol, acetónitrilo, DMF, dimetilacetamida, 1,2-propanodiol o sus mezclas entre sí y/o con agua) o polvos. Los preparados liposomales también son especialmente adecuados para usos tópicos.

- 20 En el caso de la formulación para obtener una pomada, el compuesto activo puede emplearse con una base de crema parafínica o miscible con agua. Alternativamente, el compuesto activo puede formularse como una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

- 25 Los medicamentos adaptados para administración transdérmica pueden administrarse como yesos independientes para un contacto próximo y extenso con la epidermis del receptor. Por tanto, por ejemplo, el compuesto activo puede suministrarse a partir del yeso por medio de iontoforesis, como se describe en términos generales en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Huelga decir que, aparte de los constituyentes mencionados en especial anteriormente, los medicamentos según la invención pueden también comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo concreto de formulación farmacéutica.

La invención también se refiere a un set (kit) compuesto de envases independientes de

- 30 a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y
- b) una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento.

- 35 El set comprende envases adecuados, como cajas o cajas de cartón, frascos, bolsas o ampollas individuales. El set puede contener, por ejemplo, ampollas independientes que contienen una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento en forma disuelta o liofilizada.

- 40 Asimismo, los medicamentos según la invención se pueden usar para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos en determinadas terapias conocidas y/o se pueden usar para restablecer la eficacia de ciertas terapias existentes.

- 45 Además de los compuestos según la invención, los preparados farmacéuticos según la invención pueden también contener compuestos activos adicionales de medicamentos, por ejemplo, para su uso en el tratamiento del cáncer, otros medicamentos antineoplásicos. Para el tratamiento de las demás enfermedades mencionadas, los preparados farmacéuticos según la invención pueden comprender también, aparte de los compuestos según la invención, compuestos activos adicionales de medicamentos que son conocidos por el experto en la materia en el tratamiento de las mismas.

- 50 En una realización principal, se proporcionan métodos para potenciar una respuesta inmunitaria en un huésped que la necesita. La respuesta inmunitaria puede potenciarse mediante la reducción de la tolerancia de los linfocitos T, incluido mediante un aumento de la liberación de IFN-γ, disminuyendo la regulación de la producción o activación de los linfocitos T o aumentando en el huésped la producción de linfocitos T de memoria específicos de antígeno. En una realización, el método comprende la administración a un huésped de un compuesto de la presente invención en combinación o de forma alterna con un anticuerpo. En subrealizaciones particulares, el anticuerpo es un anticuerpo terapéutico. En una realización en particular, se proporciona un método para poten-

ciar la eficacia de la terapia pasiva con anticuerpos que comprende administrar un compuesto de la presente invención en combinación o de forma alterna con uno o más anticuerpos pasivos. Este método puede aumentar la eficacia de la terapia con anticuerpos para el tratamiento de trastornos proliferativos de células anómalas como el cáncer, o aumentar la eficacia de la terapia en el tratamiento o prevención de enfermedades infecciosas. El compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación o de forma alterna con anticuerpos como rituximab, herceptin o erbitux, por ejemplo.

En otra realización principal, se proporciona un método de tratamiento o prevención de proliferación celular anómala que comprende administrar un compuesto de la presente invención a un huésped que lo necesita sustancialmente en ausencia de otro fármaco antineoplásico.

En otra realización principal, se proporciona un método de tratamiento o prevención de la proliferación celular anómala en un huésped que lo necesita, que comprende administrar al huésped un primer compuesto de la presente invención sustancialmente en combinación con un primer fármaco antineoplásico y, posteriormente, administrar un segundo antagonista de los receptores A<sub>2A</sub> y/o A<sub>2B</sub>. En una subrealización, el segundo antagonista se administra sustancialmente en ausencia de otro fármaco antineoplásico. En otra realización principal, se proporciona un método de tratamiento o prevención de la proliferación celular anómala en un huésped que lo necesita, que comprende administrar un compuesto de la presente invención sustancialmente en combinación con un primer fármaco antineoplásico al huésped y, posteriormente, administrar un segundo fármaco antineoplásico en ausencia del antagonista.

Por tanto, el tratamiento del cáncer descrito en este documento puede llevarse a cabo como terapia con un compuesto de la presente invención o en combinación con una intervención quirúrgica, radioterapia o quimioterapia. La quimioterapia de este tipo puede incluir el uso de uno o más compuestos activos de las siguientes categorías de compuestos antineoplásicos activos:

(i) compuestos activos antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y sus combinaciones, utilizados en oncología médica, como compuestos alquilantes activos (por ejemplo, cisplatino, parboplatino, ciclofosfámid, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos como fluoropirimidinas, como 5-fluorouracilo and tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); compuestos antimitóticos activos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y compuestos activos para diferenciación celular (por ejemplo, ácido todo trans-retinoico, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);

(ii) compuestos citostáticos activos, como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores de los receptores de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, como finasterida;

(iii) compuestos activos que inhiben la invasión del cáncer como, por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno de tipo uroquinasa;

(iv) inhibidores de la función de factores de crecimiento, por ejemplo anticuerpos frente a factores de crecimiento, anticuerpos frente a receptores de factores de crecimiento, por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225], inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de la tirosina quinasa e inhibidores de la serina/treonina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia de factores de crecimiento epidérmico, por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia del EGFR, como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) compuestos antiangiogénicos activos, como bevacizumab, angiostatina, endostatina, linomida, batimastat, captopril, inhibidor derivado de cartílago, genisteína, interleuquina 12, lavendustina, acetato de medroxiprogesterona, factor plaquetario humano recombinante 4, tecogalan, trombospodina, TNP-470, anticuerpo monoclonal anti-VEGF, proteína quimérica VEGF-receptor soluble, anticuerpos antirreceptores de VEGF, antirreceptores de PDGF, inhibidores de integrinas, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de serina/treonina quinasa, oligonucleótidos antisentido, oligodexosinucleótidos antisentido, ARNip, aptámeros anti-VEGF, factor derivado del epitelio pigmentario y compuestos publicados en las solicitudes de patentes internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354);

(vi) fármacos que destruyen vasos sanguíneos, como combretastatina A4 y los compuestos publicados en las solicitudes de patentes internacionales WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

5 (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas dirigidas a las dianas mencionadas anteriormente, como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;

10 (viii) abordajes con terapia génica como, por ejemplo, métodos de sustitución de genes anómalos modificados como p53 anómalo o BRCA1 o BRCA2 anómalos, métodos de GDEPT (terapia con profármacos de enzimas dirigida a genes) como los que utilizan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y métodos que aumentan la tolerancia de un paciente a la quimioterapia o a la radioterapia, como terapia de multirresistencia; y

15 (ix) abordajes con inmunoterapia como, por ejemplo, métodos *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales de un paciente, como transfección con citoquinas, como interleuquina-2, interleuquina-4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de los linfocitos T, tratamientos utilizando células inmunes transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquinas y métodos para el uso de anticuerpos antiidiotipo;

20 (x) fármacos quimioterapéuticos como, por ejemplo, abarelix, aldesleukina, alemtuzumab, alitretinoína, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, trióxido de arsénico, asparraginas, BCG vivo, bevacizumab, bexaroteno, bleomicina, bortezomib, busulfano, calusterona, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, celecoxib, cetuximab, clorambucilo, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, daunorubicina, denileucina difitox, dexrazoxano, docetaxel, doxorubicina, dromostanolona, epirubicina, epoetina alfa, estramustina, etopósido, exemestano, filgrastim, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, fulvestrant y gemcitabina.

Los medicamentos de la tabla 1 pueden preferiblemente, aunque no de forma exclusiva, combinarse con los compuestos de fórmula I.

25

<b>Tabla 1</b>		
Compuestos activos alquilantes	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalán Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustina Procarbazona Altretamina Fosfato de estramustina Mecloroetamina Estreptozocina Temozolomida Semustina
Compuestos activos de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espioplatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatino	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azaciditina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluorouracilo Floxuridina 2-Clorodesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluorodesoxiciditina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabina (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) Etilnicitidina (Taiho)

Inhibidores de la topoisomerasa	Amsacrina Epirubicina Etopósido Tenipósido o mitoxantrona Irinotecán (CPT-11) 7-etil-10-hidroxicamptotecina Topotecán Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogos de la rebecamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecán (SuperGen) Exatecán mesilato (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecán (Sigma-Tau) Diflomotecano (Beauf) Ipsen) TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antibióticos antitumorales	Dactinomicina (Actinomix) D) Doxorubicina (Adriamicina) Desoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicina Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicina Mitoxantrona (Novantron)	Amonafida Azonafida Antrapirazol Oxantrazol Losoxantrona Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomícínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)
Compuestos antimitóticos activos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulina (Warner-Lambert) Cemadotina (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) iDN-5109 (Indena) AVLB (Presc) NeuroPharma) Azaepotilona B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4-Profármaco (OXiGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de la aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de la timidilato sintetasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar)	Mafosfamida (Baxter International)

	Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + <sup>32</sup> P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotida (Novartis)	Apaziquona (Spect Pharmaceuticals) O6-Bencilguanina (Paligent)
Inhibidores de la farnesil transferasa	Arglabina (NuOncology Labs) Lonafarnib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson Johnson) Alcohol de perililo (DOR BioPharma)
Inhibidores de la bomba de protones	CBT-1 (CBA Pharma) Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidato (Eli Lilly) Dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de la histon acetil transferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Butirato de pivaloiloximetilo (Titan) Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de la metaloproteína de la inhibidores de la ribonucleósido reductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories) Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapina (Vion)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech) Tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/ antagonistas del TNF-alfa	Virulicina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas del receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas del receptor del ácido retinoico	Fenretinida (Johnson Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna contra el adenocarcinoma (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacuna Synchronovax (CTL Immuno) Vacuna contra el melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia con dexasomas (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna contra el cáncer (Intercell) Norelina (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) I3-Aletina (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Compuestos hormonales activos y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Ethinilestradiol Clorotrianiseno Idenestrol Caproato hidroxiprogesterona Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Diestilbestrol Megestrol Tamoxifeno	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprólido Goserelina Leuporelina Bicalutamida Flutamida Octreotida Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiestradiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)

	Toremofina Dexametasona	
Compuestos activos fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) Motexafin-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina
Inhibidores de la tirosina quinasa	Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertinib (Pfizer) Escualamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)	Kahalid F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Fenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)
Otros compuestos activos diversos	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (agonista del AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3, GlycoGenesys) Inmunógeno G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton) Efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics) PI-88 (inhibidor de la heparanasa, Progen) Tesmifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences) Histamina (agonista del receptor H2 de histamina, Maxim) Tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm) Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (inhibidor de la quinasa mTOR, Wyeth) Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways) AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex) PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences) Bortezomib (inhibidor de	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst) Ranpirnasa (estimulante de la ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A) Tirapazamina (agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (agente reductor, Zambon) R-flurbiprofeno (inhibidor de NF- kappaB, Encore) 3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular) Eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi) Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar) Rituximab (anticuerpo anti-CD20, Genentech) Gemtuzumab (anticuerpo anti-CD33, Wyeth Ayerst) PG2 (promotor de hematopoyesis, Pharmagenesis) Immunol™ (enjuague bucal con triclosán, Endo) Triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat) SN-4071 (fármaco para el sarcoma, Signature BioScience) TransMID-107™ (inmunotoxina, KS

	proteosomas, Millennium) SRL-172 (estimulante de linfocitos T, SR Pharma) TLK-286 (inhibidor de la glutatión-S-transferasa, Telik) PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) Midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) Briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de apoptosis, Salmedix) Ceflatonina (promotor de apoptosis, ChemGenex)	Biomedix) PCK-3145 (promotor de apoptosis, Procyon) Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola) CHS-828 (agente citotóxico, Leo) Ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH) MX6 (promotor de apoptosis, MAXIA) Apomina (promotor de apoptosis, ILEX Oncology) Urocidina (promotor de apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (promotor de apoptosis, La Roche) Brostalicina (promotor de apoptosis, Pharmacia)
--	--	---

Incluso sin más realizaciones, cabe suponer que una persona experta en la materia podrá utilizar la descripción anterior en su sentido más amplio. Por ello, las realizaciones preferidas deben considerarse meras descripciones y en modo alguno restrictivas.

- 5 Por tanto, a través de los siguientes ejemplos se pretende describir la invención sin que ello suponga una limitación de la misma. A menos que se indique lo contrario, los datos porcentuales indican el porcentaje en peso. Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados. «Proceso convencional»: se añade agua si es necesario, se ajusta el pH, si es necesario, a valores de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrae con acetato de etilo o diclorometano, las fases se separan, la fase orgánica se
- 10 seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora, y el producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización.

Valores de R<sub>f</sub> en gel de sílice; espectrometría de masas: EI (ionización por impacto electrónico): M<sup>+</sup>, FAB (bombardeo por átomos rápidos): (M+H)<sup>+</sup>, THF (tetrahidrofurano), NMP (N-metilpirrolidona), DMSO (dimetilsulfóxido), AE (acetato de etilo), MeOH (metanol), TLC (cromatografía en capa fina)

#### 15 Lista de abreviaturas

AUC	Área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco frente al tiempo
C <sub>máx</sub>	Concentración máxima en plasma
CL	Aclaramiento
CV	Coeficiente de variación
20 CYP	Citocromo P450
DMSO	Dimetilsulfóxido
F	Biodisponibilidad
f <sub>a</sub>	Fracción absorbida
i.v.	Intravenoso
25 CL-EM/EM	Espectrometría de masa acoplada a cromatografía líquida
LIC	Límite inferior de cuantificación
NC	No calculado
ND	No determinado
PEG	Polietilenglicol
30 Pgp	Glucoproteína de permeabilidad
FC	Farmacocinética
p.o.	Por vía oral
t <sub>1/2</sub>	Semivida
t <sub>máx</sub>	Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima en plasma del fármaco



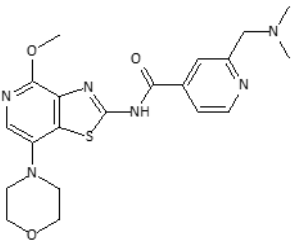
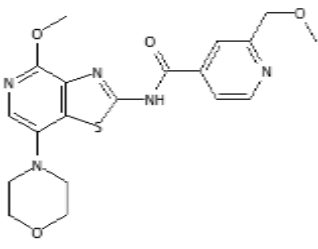
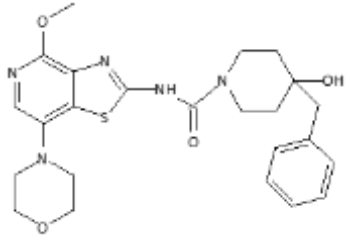
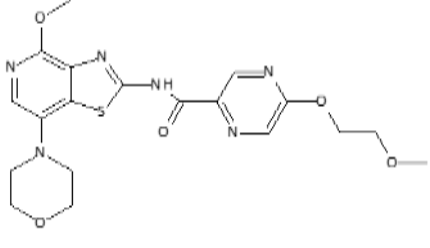
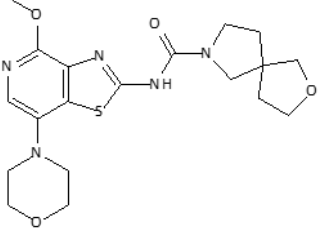
UPLC                      Cromatografía líquida de ultraalta resolución  
 V<sub>ee</sub>                      Volumen de distribución (en estado de equilibrio)  
 v/v                        Relación volumen/volumen

### Ejemplo 1: Ejemplos de compuestos de la presente invención

- 5 La invención se refiere especialmente a los compuestos de la tabla 2 y a las sales, derivados, solvatos y este-reoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

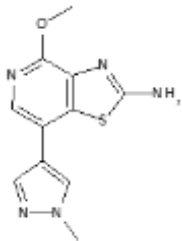
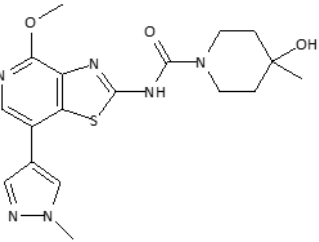
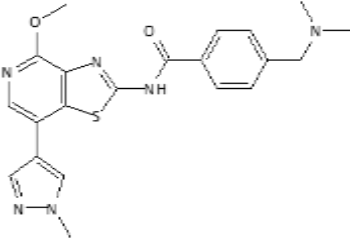
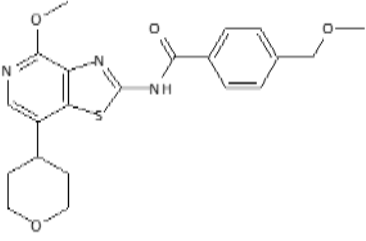
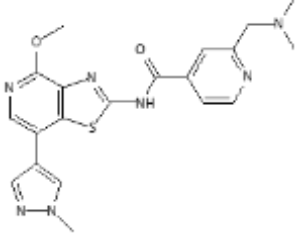
**Tabla 2 – Ejemplos de compuestos de la presente invención**

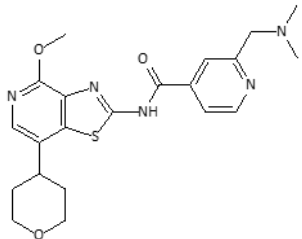
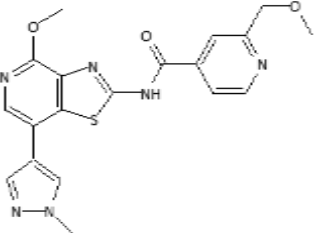
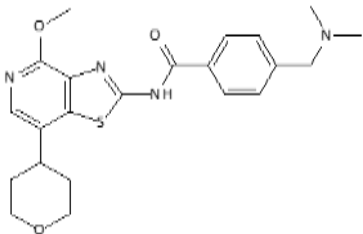
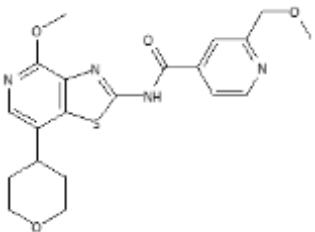
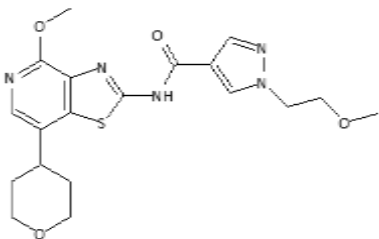
N.º	Estructura	Nomenclatura IUPAC	PM	[M+H] <sup>+</sup>
1		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico	407,49	408
2		4-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	427,53	429
3		4-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	414,48	415
4		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	418,48	419

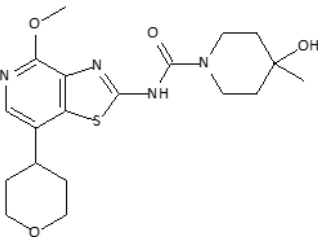
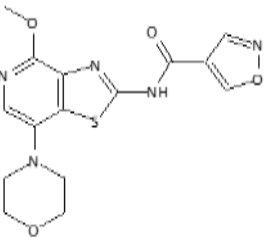
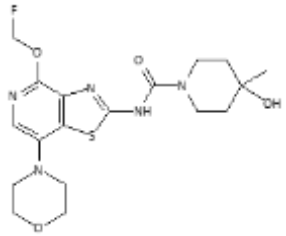
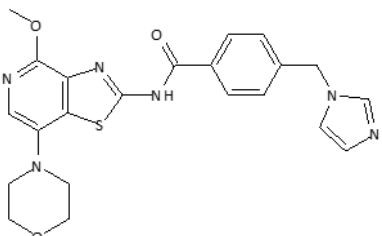
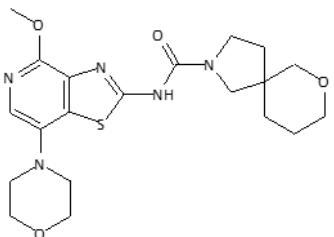
5		2-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-isonicotinamida	428,51	430
6		2-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-isonicotinamida	415,47	416
7		4-Bencil-4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-carboxamida	483,59	485
8		N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxamida	446,49	447
9		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida de ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	419,50	421

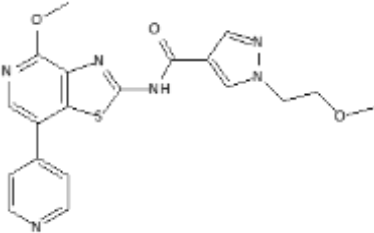
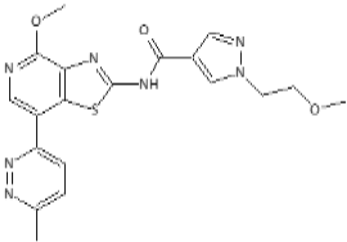
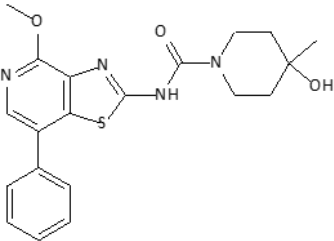
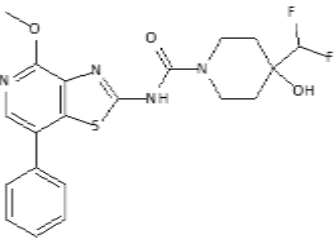
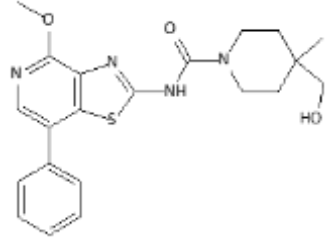
10		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico	393,47	394
11		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	433,53	435
12		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico	431,51	433
13		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	413,46	414
14		4-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	409,47	410

15		N-(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida	441,51	443
16		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico	421,51	423
17		(5S)-N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxamida	419,50	421
18		(5R)-N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxamida	419,5	421
19		N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	365,42	366

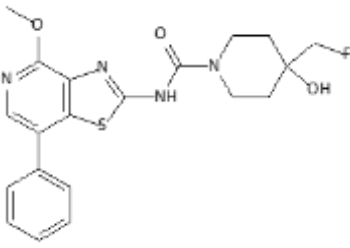
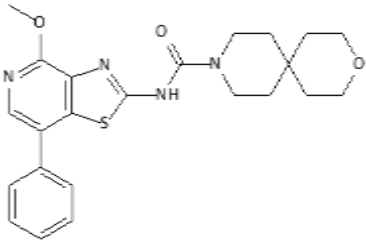
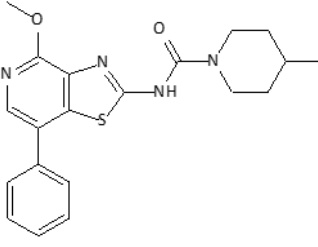
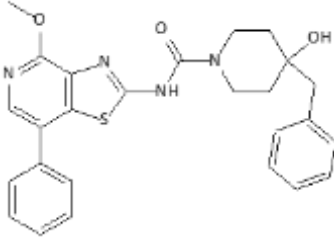
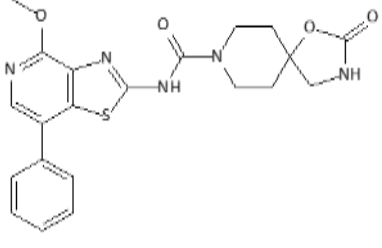
20		4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilamina	261,31	262
21		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico	402,48	403
22		4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	422,51	424
23		4-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	413,50	414
24		2-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida	423,50	424

25		2-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida	427,53	429
26		2-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida	410,46	411
27		4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	426,54	428
28		2-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida	414,48	415
29		[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	417,49	418

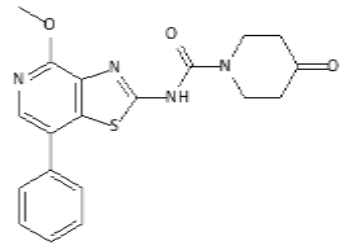
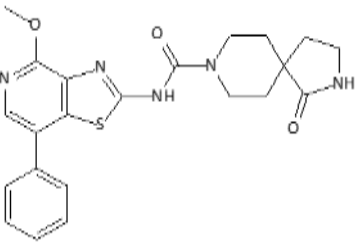
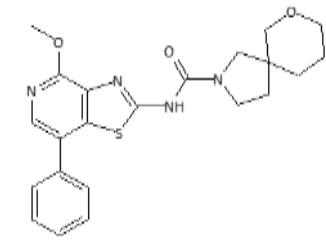
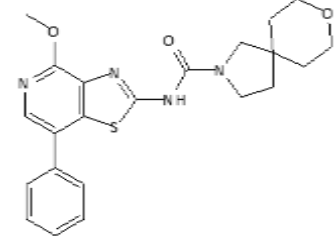
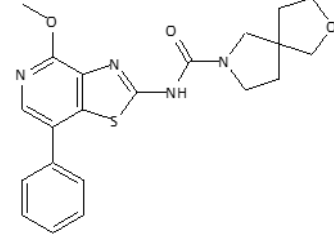
30		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil- piperidin-1-carboxílico	406,50	408
31		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il- tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)- amida del ácido isoxazol-4- carboxílico	361,38	362
32		(4-Fluorometoxi-7-morfolin- 4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)- amida del ácido 4-hidroxi-4- metil-piperidin-1-carboxílico	425,48	426
33		4-Imidazol-1-ilmetil-N-(4- metoxi-7-morfolin-4-il- tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)- benzamida	450,51	452
34		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il- tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)- amida del ácido 7-oxa-2- aza-espiro[4.5]decano-2- carboxílico	433,52	435

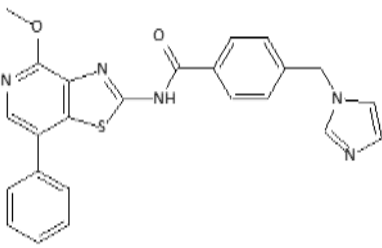
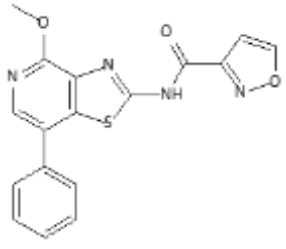
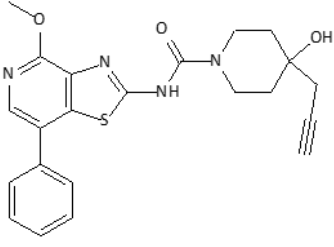
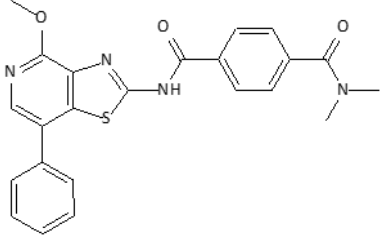
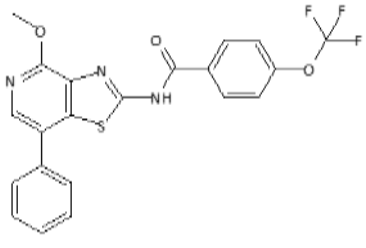
35		(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	410,45	411
36		[4-Metoxi-7-(6-metil-piridazin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	425,46	426
37		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico	398,48	399
38		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico	434,46	435
39		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico	412,51	414

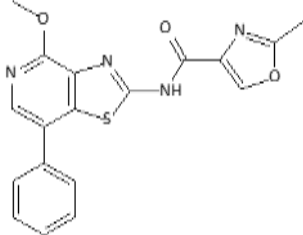
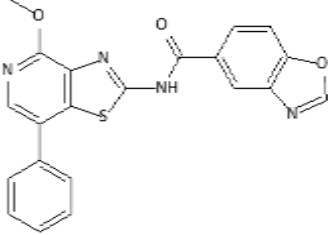
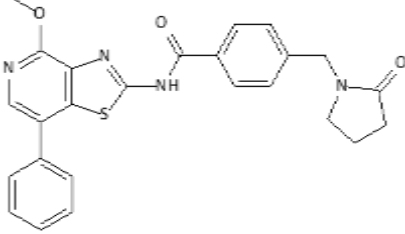
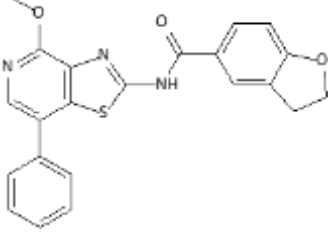
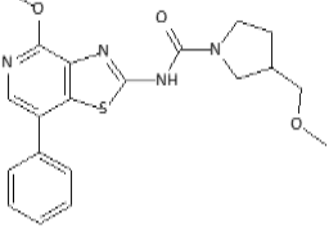


40		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico	4-416,47	417
41		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico	438,54	440
42		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico	382,48	383
43		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico	474,58	476
44		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	439,49	440

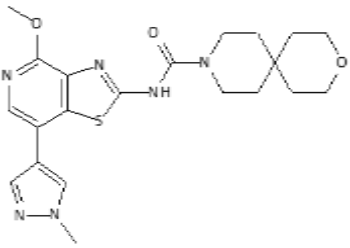
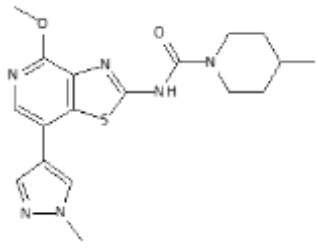
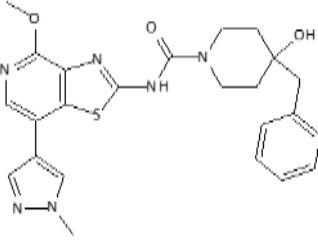
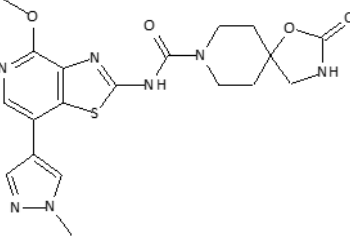
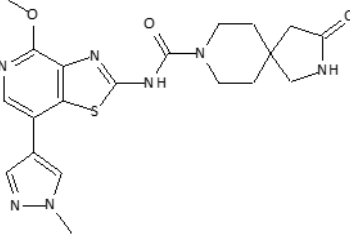
45		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	437,52	439
46		4-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	418,51	420
47		4-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	405,47	406
48		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	452,49	453
49		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico	461,54	463

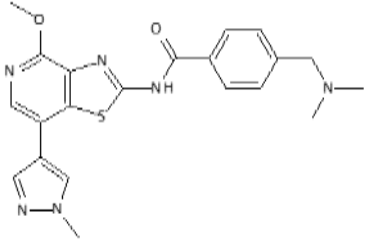
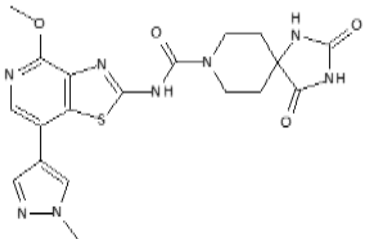
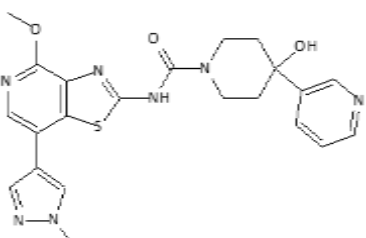
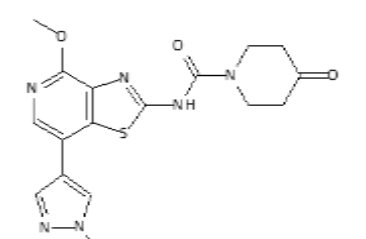
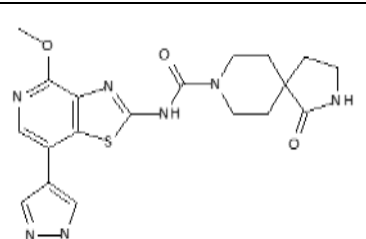
50		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico	382,44	383
51		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	437,52	439
52		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	424,52	426
53		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	424,52	426
54		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	410,49	411

55		4-Imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	441,51	443
56		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico	352,37	353
57		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico	422,5	424
58		N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida	432,5	434
59		N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-benzamida	445,42	446

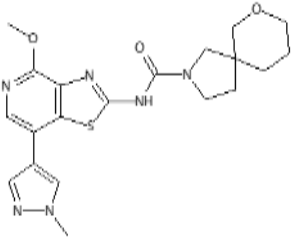
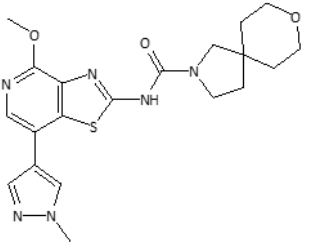
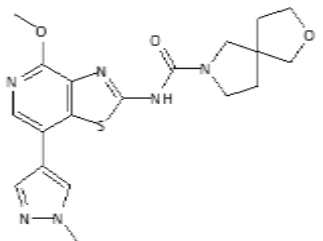
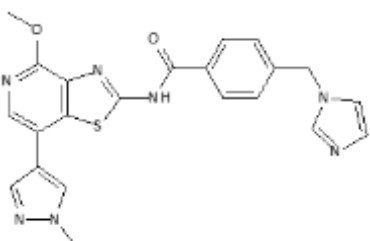
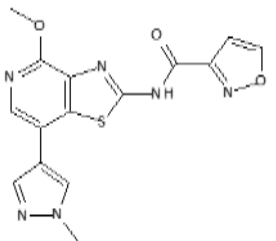
60		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico	366,39	367
61		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico	402,43	403
62		N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida	458,53	460
63		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico	403,45	404
64		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico	398,48	399

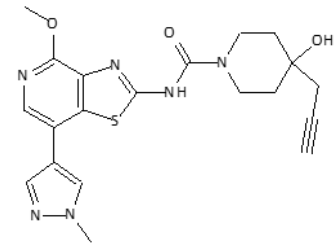
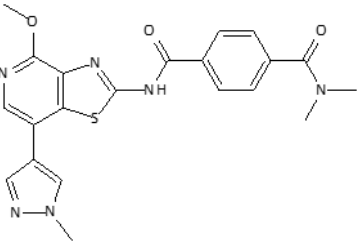
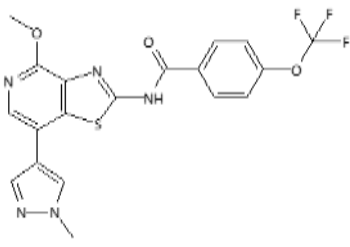
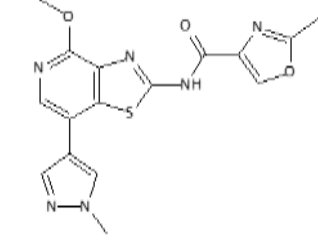
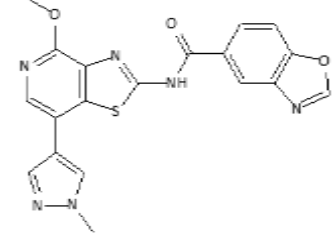
65		4-Amida-1-[(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida] del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico	411,48	412
66		4-Dietilamino-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	432,54	434
67		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico	438,45	439
68		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico	416,5	418
69		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico	420,46	421

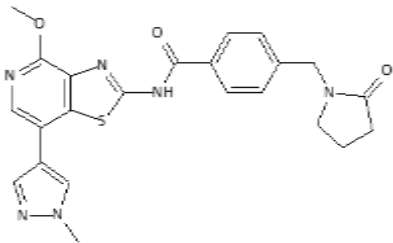
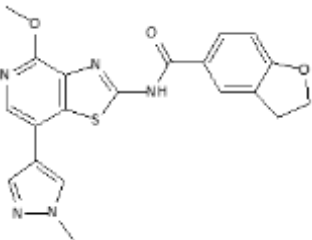
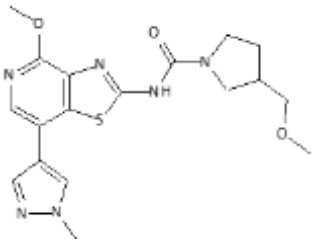
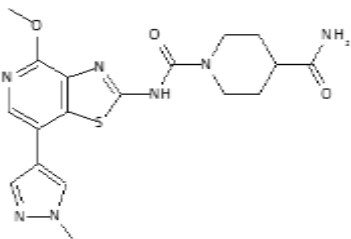
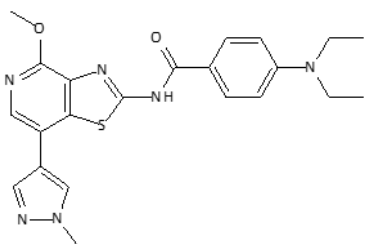
70		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico	442,54	444
71		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico	386,47	387
72		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico	478,57	480
73		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	443,48	444
74		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	441,51	443

75		4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	422,5	424
76		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	456,48	457
77		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico	465,53	467
78		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico	386,43	387
79		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	441,51	443



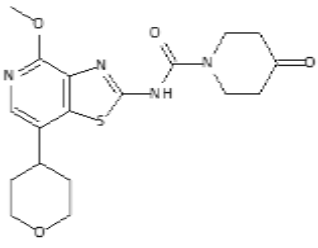
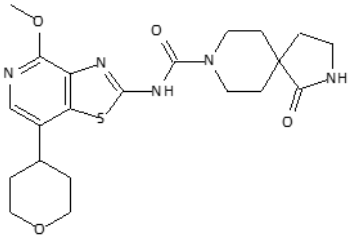
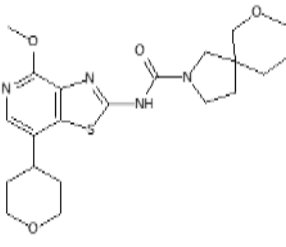
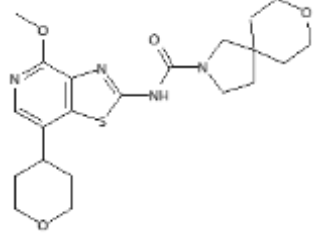
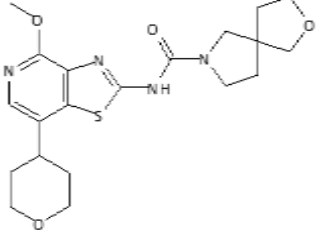
80		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	428,51	430
81		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	428,51	430
82		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	414,48	415
83		4-Imidazol-1-ilmetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	445,5	447
84		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico	356,36	357

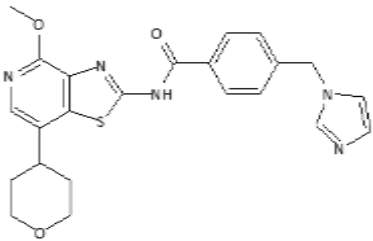
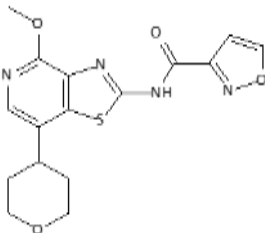
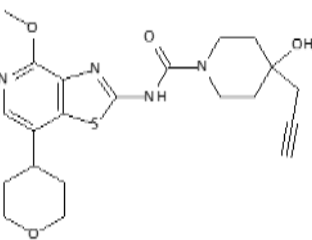
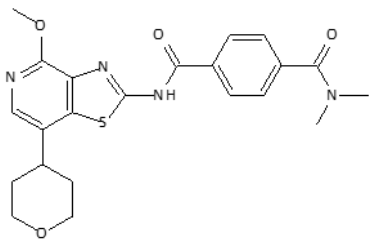
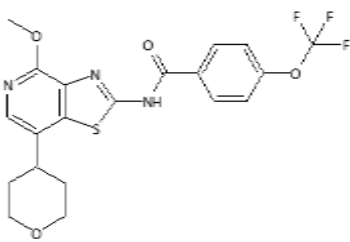
85		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico	426,49	427
86		N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N',N'-dimetil-tereftalamida	436,49	437
87		N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-trifluorometoxi-benzamida	449,41	450
88		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico	370,39	371
89		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico	406,42	407

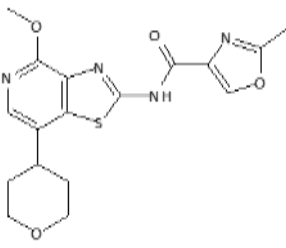
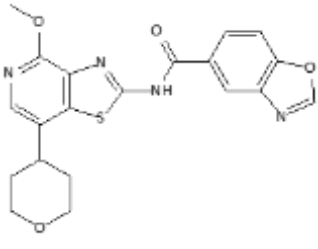
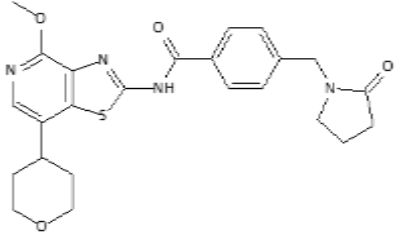
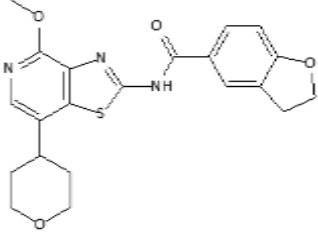
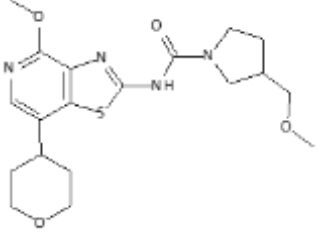
90		N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida	462,53	464
91		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico	407,45	408
92		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico	402,47	403
93		4-Amida de 1-{[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida} del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico	415,47	416
94		4-Dietilamino-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	436,53	438

95		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4- hidroxi-piperidin-1- carboxílico	442,48	443
96		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil- piperidin-1-carboxílico	420,53	422
97		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4- hidroxi-piperidin-1- carboxílico	424,49	425
98		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza- espiro[5.5]undecano-9- carboxílico	446,56	448
99		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1- carboxílico	390,5	392

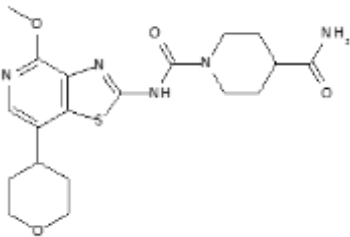
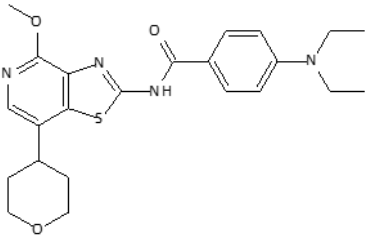
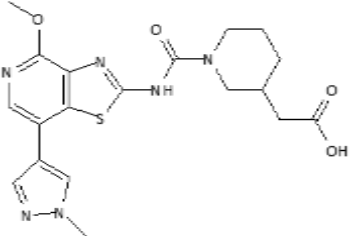
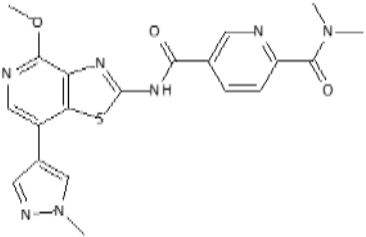
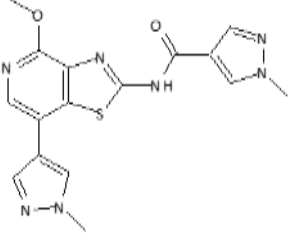
100		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi- piperidin-1-carboxílico	482,6	484
101		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8- diaza-espiro[4.5]decano-8- carboxílico	447,51	449
102		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza- espiro[4.5]decano-8- carboxílico	445,54	447
103		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8- triaza-espiro[4.5]decano-8- carboxílico	460,51	462
104		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'- tetrahidro-2'H- [3,4']bipiridinil-1'-carboxílico	469,56	471

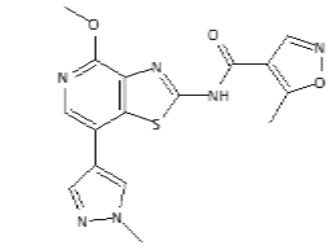
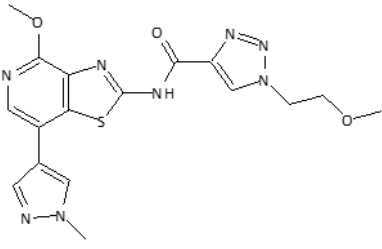
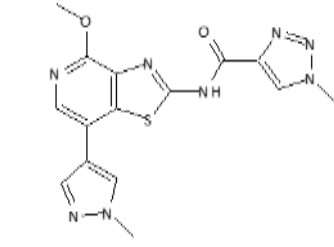
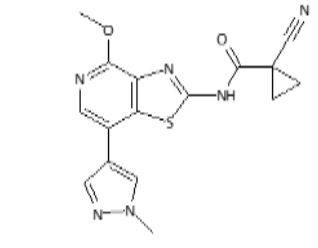
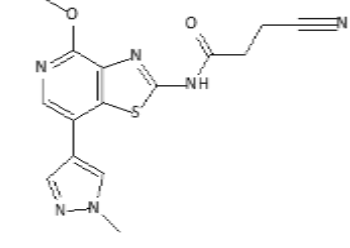
105		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1- carboxílico	390,46	391
106		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza- espiro[4.5]decano-8- carboxílico	445,54	447
107		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 7-oxa-2-aza- espiro[4.5]decano-2- carboxílico	432,54	434
108		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza- espiro[4.5]decano-2- carboxílico	432,54	434
109		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza- espiro[4.4]nonano-7- carboxílico	418,51	420

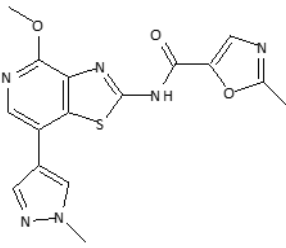
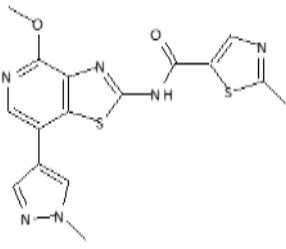
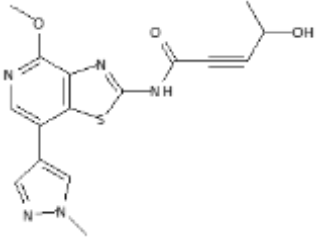
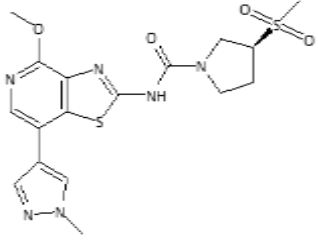
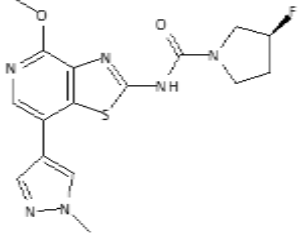
110		4-Imidazol-1-ilmetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	449,53	451
111		[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico	360,39	361
112		[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico	430,52	432
113		N-[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N',N'-dimetil-tereftalamida	440,52	442
114		N-[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-trifluorometoxi-benzamida	453,44	454

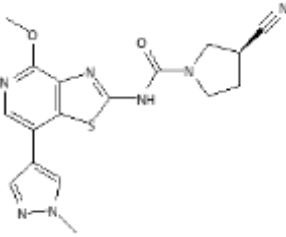
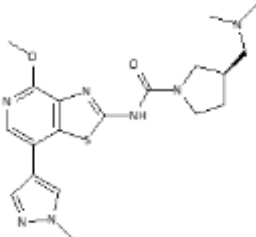
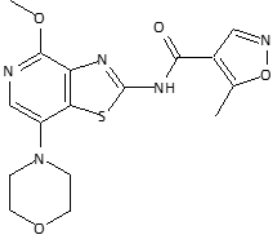
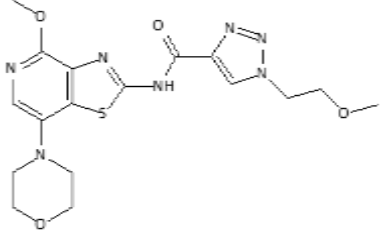
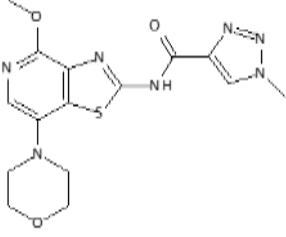
115		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4- carboxílico	374,42	375
116		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido benzo[2,3-b]oxazol-5- carboxílico	410,45	411
117		N-[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-4-(2-oxo- pirrolidin-1-ilmetil)- benzamida	466,55	468
118		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,3-dihidro- benzofuran-5-carboxílico	411,48	412
119		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-metoximetil- pirrolidin-1-carboxílico	406,5	408



120		4-Amida de 1-([4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida} del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico	419,5	421
121		4-Dietilamino-N-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida	440,56	442
122		Ácido {1-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-carbamoyl}-piperidin-3-il}-acético	430,49	431
123		2-Dimetilamida de 5-([4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida} del ácido piridin-2,5-dicarboxílico	437,48	438
124		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	369,41	370

125		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	370,39	371
126		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	414,45	415
127		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	370,39	371
128		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico	354,39	355
129		3-Ciano-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida	342,38	343

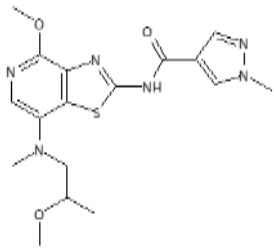
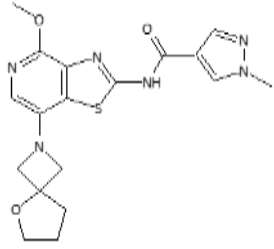
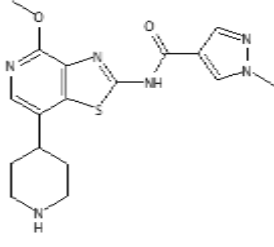
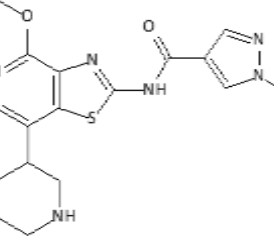
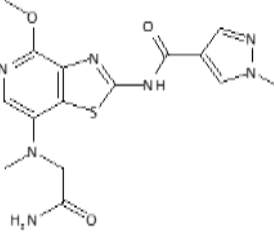
130		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico	370,39	371
131		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico	386,46	387
132		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-pent-2-inoico	357,39	358
133		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico	436,51	438
134		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico	376,41	377

135		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico	383,43	384
136		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico	415,52	417
137		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	375,41	376
138		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	419,46	420
139		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	375,41	376

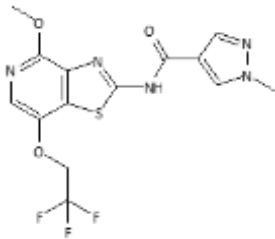
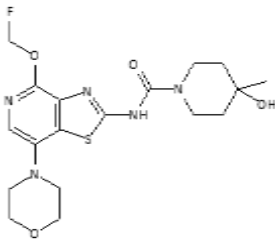
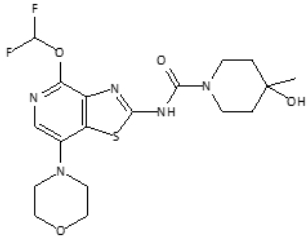
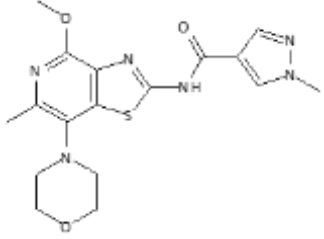
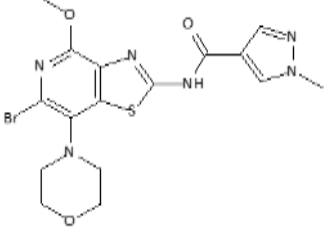
140		2-Dimetilamida de 5-[(4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico	441,51	443
141		2-Dimetilamida de 5-[(4-metoxi-7-morfolin-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico	442,5	444
142		[7-Metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	355,4	356
143		[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico	374,42	375
144		[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico	418,48	419

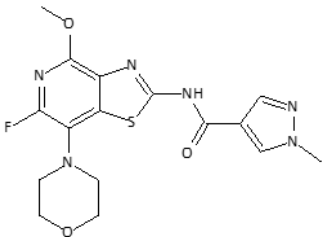
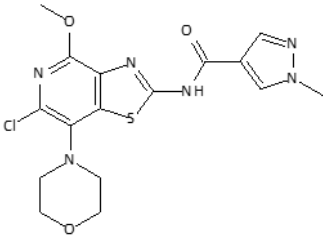
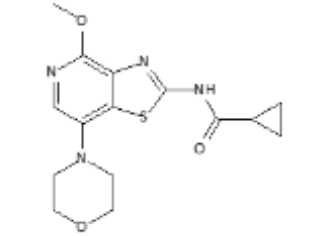
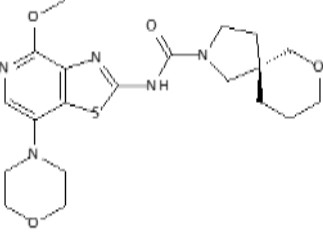
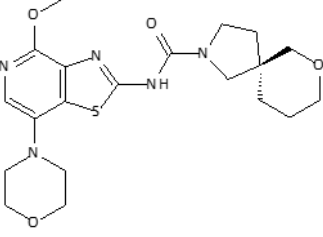
145		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H- [1,2,3]triazol-4-carboxílico	374,42	375
146		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-ciano- ciclopropanocarboxílico	358,42	359
147		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5- carboxílico	374,42	375
148		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5- carboxílico	390,48	391
149		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil- pirrolidin-1-carboxílico	440,54	442

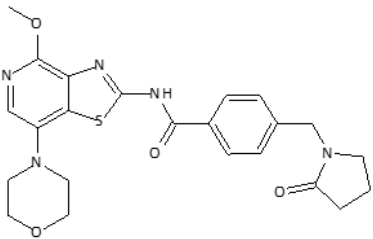
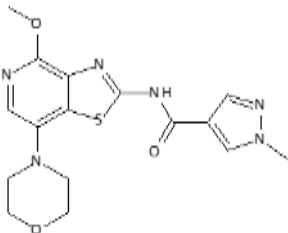
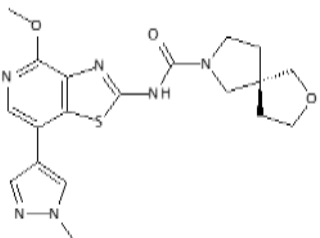
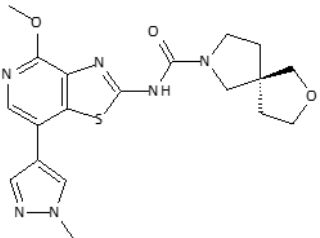
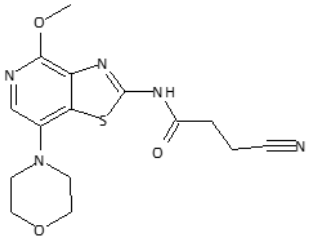
150		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin- 1-carboxílico	380,44	381
151		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin- 1-carboxílico	387,46	388
152		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-3- dimetilaminometil-pirrolidin- 1-carboxílico	419,55	421
153		1-[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-3-tiazol-2- ilmetil-urea	405,5	407
154		[4-Metoxi-7-(2-oxa-7-aza- espiro[4.4]non-7-il)- tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]- amida del ácido 1-(2- metoxi-etil)-1H-pirazol-4- carboxílico	458,54	460

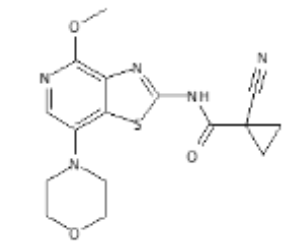
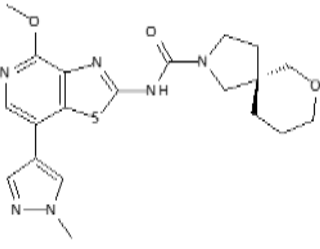
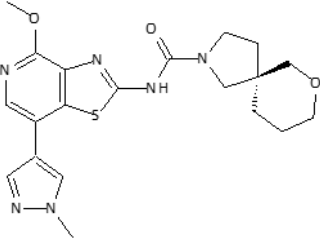
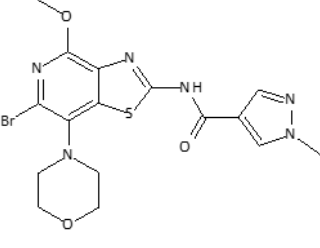
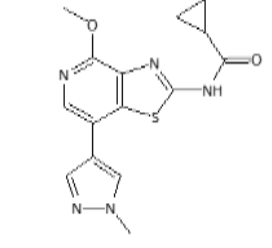
155		{4-Metoxi-7-[(2-metoxi-propil)-metil-amino]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	390,47	391
156		[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	400,46	401
157		(4-Metoxi-7-piperidin-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	372,45	373
158		(4-Metoxi-7-piperidin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	372,45	373
159		[7-(Carbamoylmetil-metil-amino)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	375,41	376

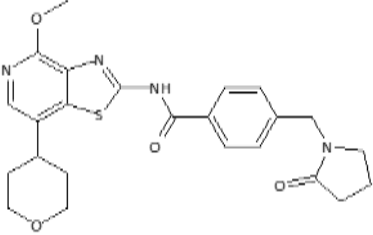
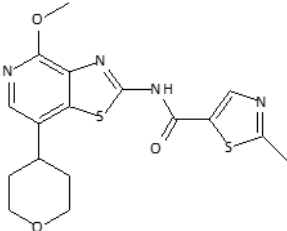
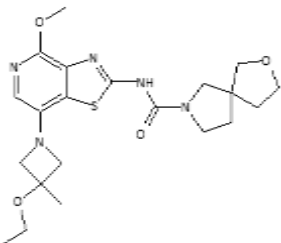
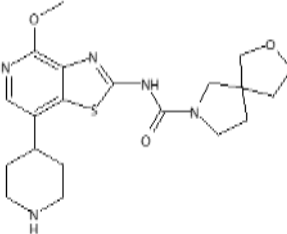
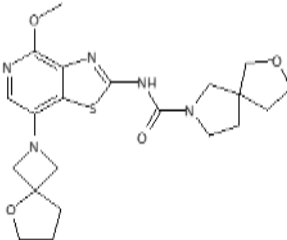


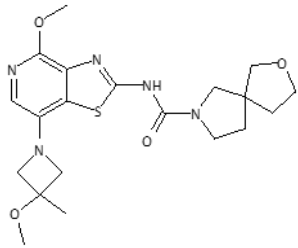
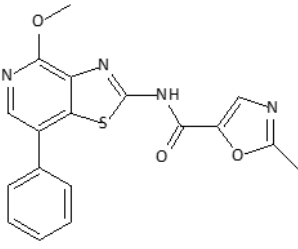
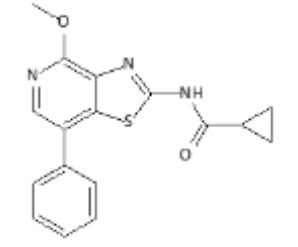
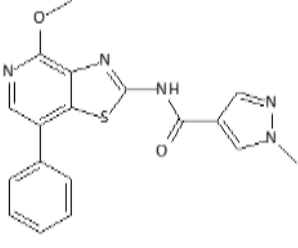
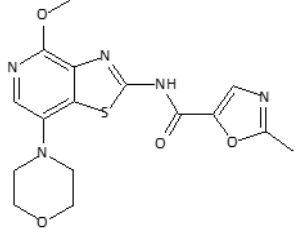
160		[4-Metoxi-7-(2,2,2-trifluoroetoxi)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	387,34	388
161		(4-Fluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico	425,48	426
162		(4-Difluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico	443,47	444
163		N-(4-Metoxi-6-metil-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida	388,44	389
164		N-(6-Bromo-4-metoxi-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida	453,31	454

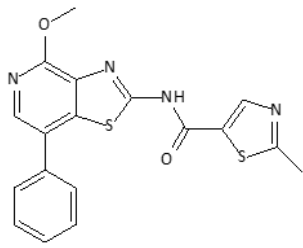
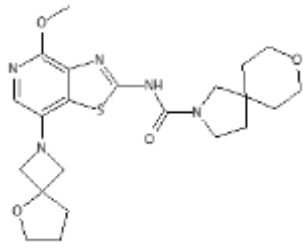
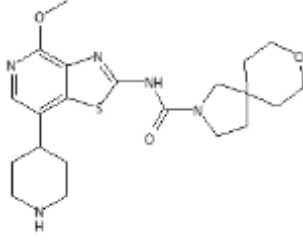
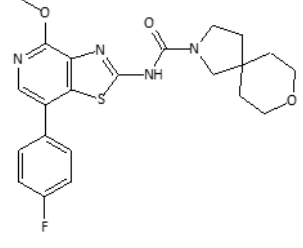
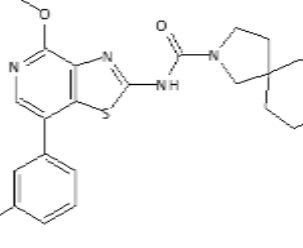
165		(6-Fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	392,41	393
166		N-(6-Cloro-4-metoxi-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida	408,86	410
167		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	334,40	335
168		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	433,53	435
169		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	433,53	435

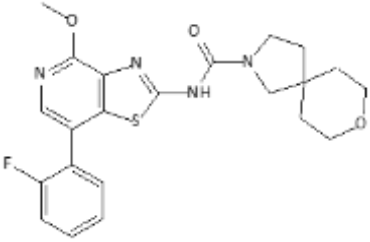
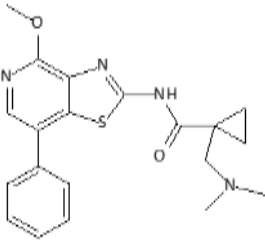
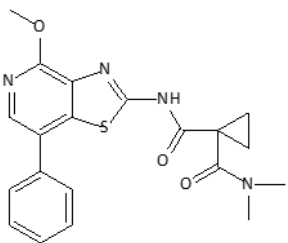
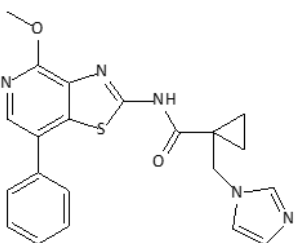
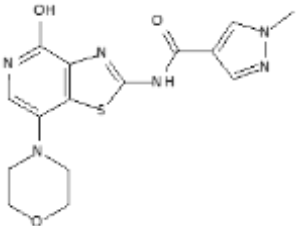
170		N-(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida	467,55	469
171		(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	374,42	375
172		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	414,49	415
173		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	414,49	415
174		3-Ciano-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]propanamida	347,40	348

175		1-Ciano-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]ciclopropano-1-carboxamida	359,41	360
176		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	428,51	430
177		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	428,51	430
178		(6-Bromo-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	453,32	454
179		[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	329,38	330

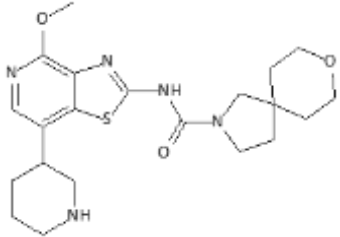
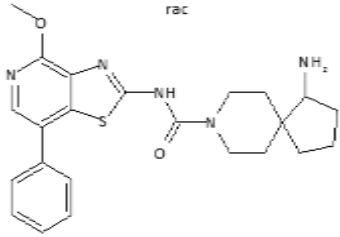
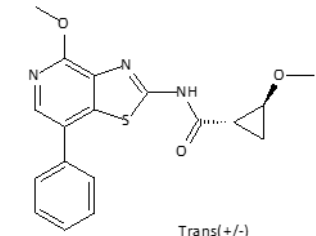
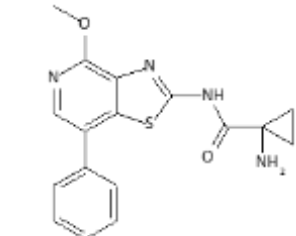
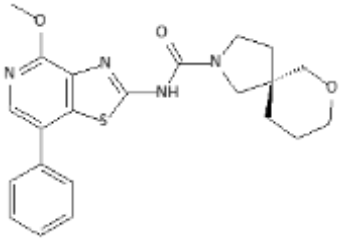
180		N-[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-4-(2-oxo- pirrolidin-1-ilmetil)- benzamida	466,56	468
181		[4-Metoxi-7-(tetrahidro- piran-4-il)-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5- carboxílico	390,49	391
182		[7-(3-Etoxi-3-metil-azetidin- 1-il)-4-metoxi-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza- espiro[4.4]nonano-7- carboxílico	447,56	449
183		(4-Metoxi-7-piperidin-4-il- tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)- amida de ácido 2-oxa-7- aza-espiro[4.4]nonano-7- carboxílico	417,53	419
184		[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza- espiro[3.4]oct-2-il)- tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]- amida del ácido 2-oxa-7- aza-espiro[4.4]nonano-7- carboxílico	445,54	447

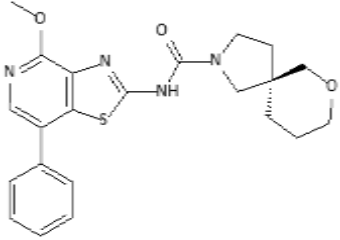
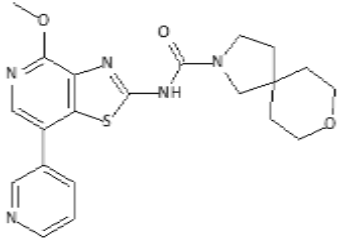
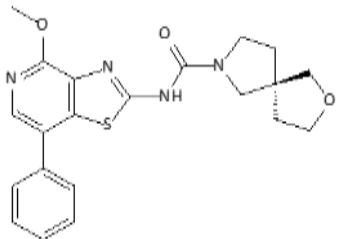
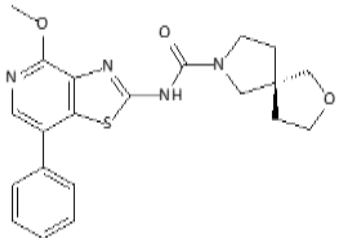
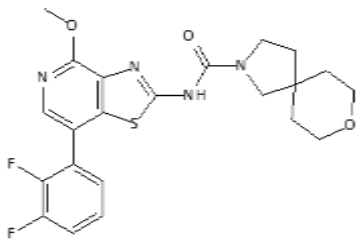
185		[4-Metoxi-7-(3-metoxi-3-metil-azetidin-1-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	433,53	435
186		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico	366,40	367
187		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	325,39	326
188		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	365,42	366
189		N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida	375,41	376

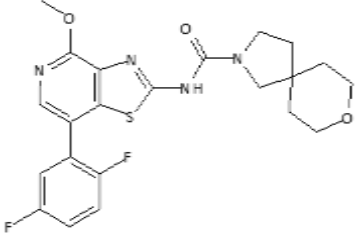
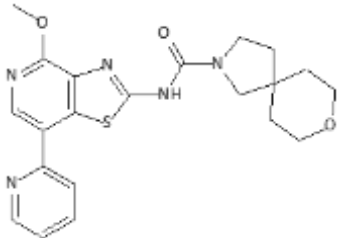
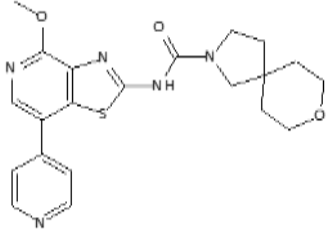
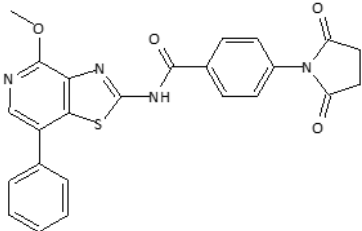
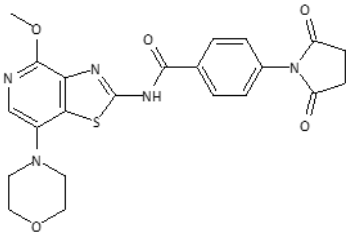
190		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico	382,47	383
191		[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	459,57	461
192		(4-Metoxi-7-piperidin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	431,56	433
193		[7-(4-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	442,51	444
194		[7-(3-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	442,51	444

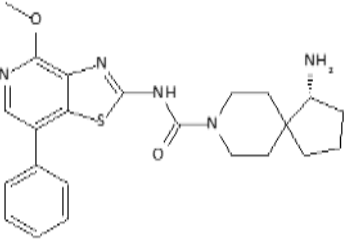
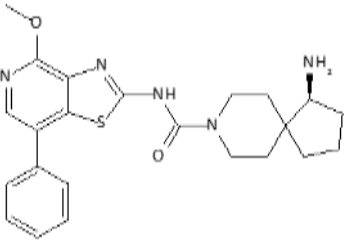
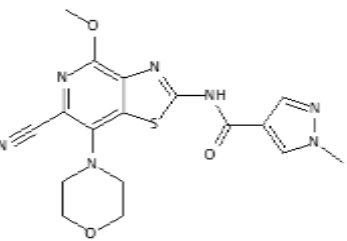
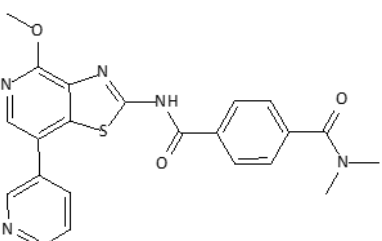
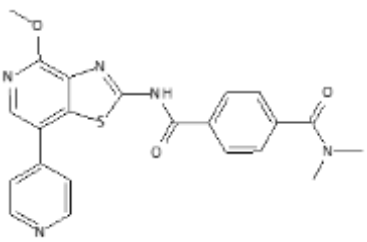
195		[7-(2-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	442,51	444
196		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-dimetilaminometil-ciclopropanocarboxílico	382,49	383
197		Dimetilamida de (4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico	396,47	397
198		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-imidazol-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico	405,48	406
199		(4-Hidroxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	360,40	361

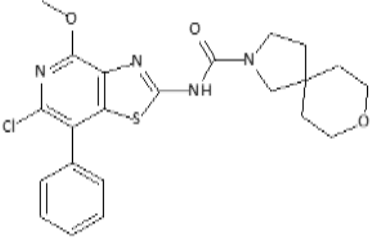
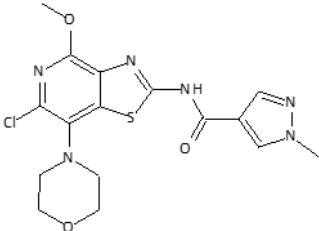
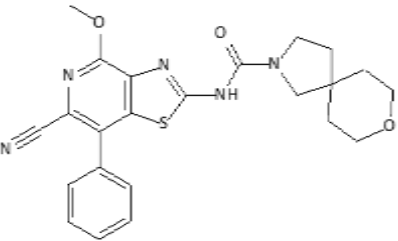
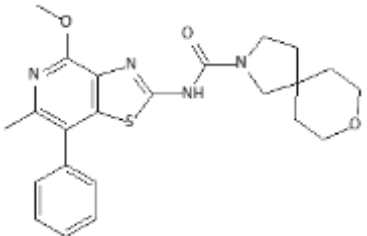
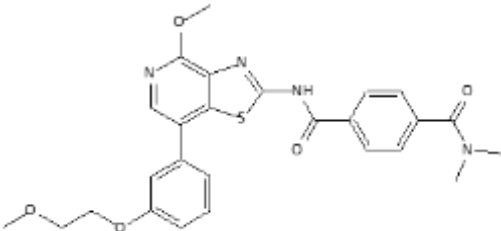


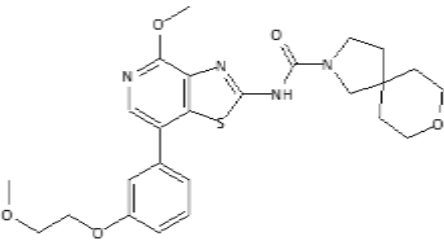
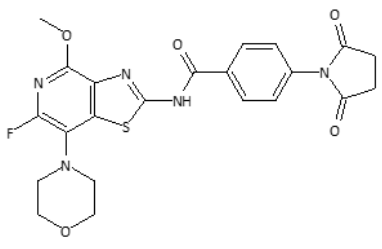
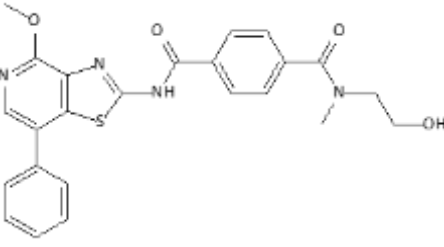
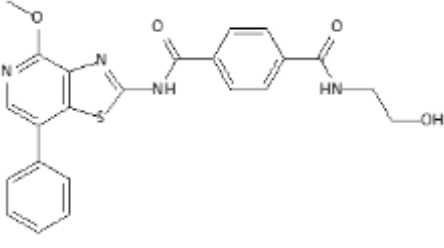
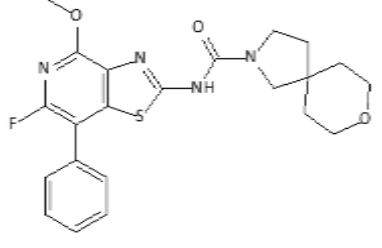
200		(4-Metoxi-7-piperidin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	431,56	433
201		1-Amino-N-(4-metoxi-7-fenil-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxamida	437,57	439
202		(1S,2S)-2-metoxi-N-(4-metoxi-7-fenil-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)ciclopropano-1-carboxamida	355,42	356
203		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico	340,41	341
204		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	424,52	426

205		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	424,52	426
206		(4-Metoxi-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	425,51	427
207		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	410,50	411
208		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico	410,50	411
209		[7-(2,3-Difluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	460,50	462

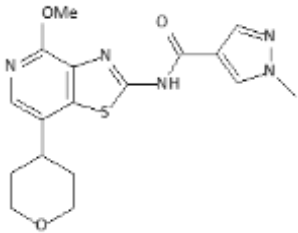
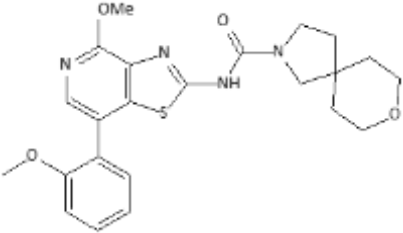
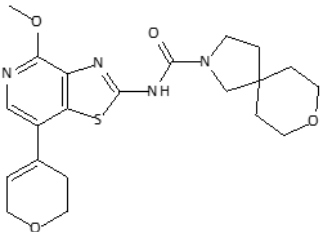
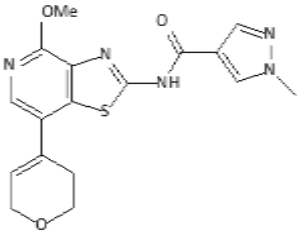
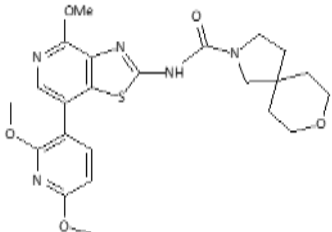
210		[7-(2,5-Difluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	460,50	462
211		(4-Metoxi-7-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	425,51	427
212		(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	425,51	427
213		4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	458,50	459
214		4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida	467,50	469

215		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-1-amino-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	437,57	439
216		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-1-amino-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico	437,57	439
217		(6-Ciano-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	399,43	400
218		N-(4-Metoxi-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida	433,49	434
219		N-(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida	433,49	434

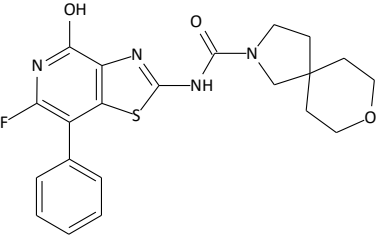
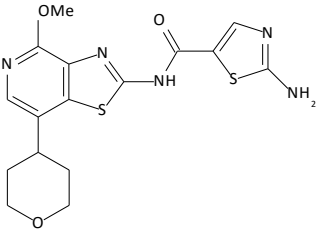
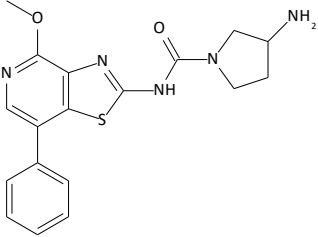
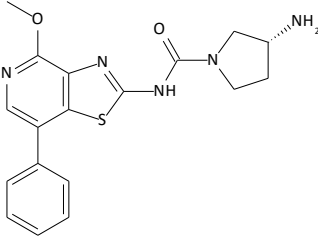
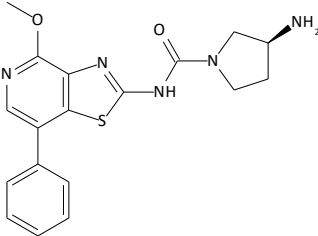
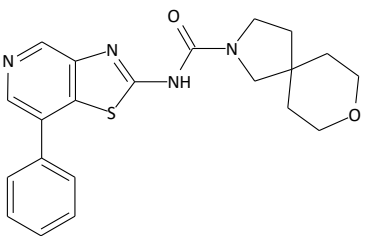
220		(6-Cloro-4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	458,97	460
221		(6-Cloro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico	408,87	410
222		(6-Ciano-4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	449,53	451
223		(4-Metoxi-6-metil-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	438,55	440
224		N-{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-N',N'-dimetil-tereftalamida	506,58	508

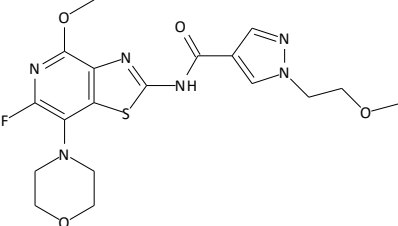
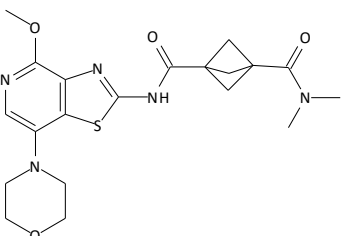
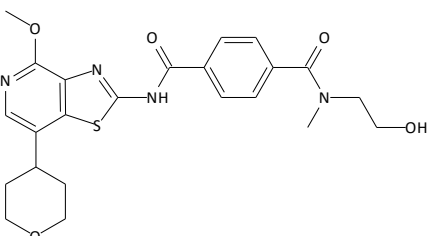
225		{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxi- etoxi)-fenil]-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il}-amida del ácido 8-oxa-2-aza- espiro[4.5]decano-2- carboxílico	498,60	500
226		4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)- N-(6-fluoro-4-metoxi-7- morfolin-4-il-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il)-benzamida	485,49	486
227		N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(4- metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il)-N-metil- tereftalamida	462,53	464
228		N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(4- metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5- c]piridin-2-il)-tereftalamida	448,50	450
229		(6-Fluoro-4-metoxi-7-fenil- tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)- amida del ácido 8-oxa-2- aza-espiro[4.5]decano-2- carboxílico	442,51	444

230		N-(2-Dimetilamino-etil)-N'-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-tereftalamida	475,57	477
231		(4,6-Dimetil-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	422,55	424
232		[4-Metoxi-7-(tetrahidropiran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	432,54	434
233		N-{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida	483,55	485
234		N-{6-Fluoro-4-metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida	516,59	518

235		N-[4-Metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	373,44	374
236		N-[4-Metoxi-7-(2-metoxifenil)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida	454,55	456
237		[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	430,53	432
238		N-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida	371,42	372
239		N-[7-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida	485,56	487



240		(6-Fluoro-4-hidroxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	428,49	429
241		2-Amino-N-[4-metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida	391,47	392
242		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico	369,45	370
243		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico	369,45	370
244		(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico	369,45	370
245		(7-Fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico	394,5	395

246		(6-Fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico	463,47	437
247		Dimetilamida de (4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxílico	431,51	433
248		N-(2-Hidroxi-etil)-N'-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N-metil-tereftalamida	470,55	472

**Tabla 3 – Perfiles de RMN de los compuestos de la presente invención**

Los números incluidos en la tabla se corresponden con la numeración de los compuestos descritos en la tabla 2.

N.º	RMN
1	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, d6-DMSO) ppm = 11,41 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,79-3,77 (m, 4H), 3,34-3,25 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 4H), 1,50-1,40 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).
2	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, d6-DMSO) ppm = 13,10 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,1, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,4, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82-3,79 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,13-3,10 (m, 4H), 2,18 (s, 6H).
3	RMN <sup>1</sup> H (300MHz, d6-DMSO) ppm = 13,23 (s, 1H), 8,16 (d, J=6, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (d, J=6, 2H), 4,52-4,50 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83-3,80 (m, 4H), 3,34-3,31 (m, 3H), 3,13-3,11 (m, 4H).
4	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, d6-DMSO) ppm = 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,35 (t, J=5,2, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,72 (t, J=5,2, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,11-3,09 (m, 4H).
5	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, d6-DMSO) ppm = 12,85 (s, 1H), 8,74 (d, J=5,2, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94-7,93 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 6H), 3,12-3,10 (m, 4H), 2,36 (s, 6H).
6	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, d6-DMSO) ppm = 13,6 (s, 1H), 8,78 (d, J=5,2, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,13-3,11 (m, 4H).

# ES 2 940 407 T3

7	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,54 - 11,25 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,28 - 7,17 (m, 5H), 3,97 - 3,90 (m, 5H), 3,79 - 3,75 (m, 4H), 3,23 - 3,13 (m, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 1,49 - 1,37 (m, 4H).
8	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12,82 - 12,74 (m, 1H), 8,95 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,43 - 8,28 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,58 - 4,54 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,83 - 3,79 (m, 4H), 3,74 - 3,72 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,14 - 3,10 (m, 4H).
9	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 10,4 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82-3,74 (m, 6H), 3,57-3,46 (m, 6H), 3,07 (t, J=4,4, 4H), 1,91-1,81 (m, 4H).
10	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,2 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,77 (m, 4H), 3,58-3,21 (m, 4H), 3,08 (t, J=4,8, 4H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,30 (s, 3H).
11	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 11,3 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,77 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 8H), 3,08 (t, J=4,8, 4H), 1,85-1,83 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 4H).
12	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,50 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 3,99 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,81 - 3,75 (m, 4H), 3,19 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 3,10 - 3,05 (m, 4H), 2,84 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 2,32 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 1,71 - 1,45 (m, 4H).
13	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 8,49 (s, 1H), 8,19-8,16 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 4,36 (t, J=5,2, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,72 (t, J=5,2, 2H), 3,25 (s, 3H).
14	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) ppm = 13,2 (s, 1H), 8,2-8,1 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (t, J=8,0, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).
15	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO, ppm): 13,26 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,0, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,56 (d, J=8,0, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 4H), 3,01-2,87 (m, 6H).
16	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO, ppm): 11 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,58 (t, J=5,2, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,77 (m, 6H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 3,08-3,06 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,23-1,19 (m, 2H), 0,91 (s, 3H).
17	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO, ppm): 11,3 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,78 (m, 6H), 3,58-3,52 (m, 6H), 3,08 (t, J=4,4, 4H), 1,91-1,83 (m, 4H).
18	RMN <sup>1</sup> H (400MHz, DMSO, ppm): 11,3 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80-3,76 (m, 6H), 3,58-3,52 (m, 6H), 3,08 (t, J=4,4, 4H), 1,91-1,83 (m, 4H).
21	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,44 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,31-3,19 (m, 2H), 1,60-1,34 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).
22	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13,17 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,18 (s, 6H).
23	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,20 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,10-3,97 (m, 4H), 3,59-3,49 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,08-2,97 (m, 1H), 2,04-1,76 (m, 4H).
27	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,06-3,96 (m, 5H), 3,59-3,49 (m, 4H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,00-1,79 (m, 4H)
29	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO, ppm): 12,75 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,37-4,34 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 5H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,25-3,22 (m, 3H), 3,00-2,94 (m, 1H), 1,98-1,93 (m, 4H).

# ES 2 940 407 T3

30	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 11,45 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 5H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 2H), 3,03-2,84 (m, 1H), 1,93-1,68 (m, 4H), 1,56-1,36 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).
33	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,20 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,0, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,0, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,81-3,79 (m, 4H), 3,12-3,10 (m, 4H).
34	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO, ppm): 11,3 (s, 1H), 7,56 (s,1H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,60-3,38 (m, 7H), 3,29-3,05 (m, 5H), 1,63-1,53 (m, 6H).
52	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 11,39 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,55 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,70-3,38 (m, 6H), 3,30 (m, J = 7,8 Hz, 2H), 1,53 (m, 6H).
53	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6)11,38 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,58-7,51 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,67-3,43 (m, 7H), 3,31-3,29 (m, 1H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,52-1,40 (m, 4H).
54	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 11,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz,2H), 7,46 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,85-3,72 (m, 2H), 3,55 (m, 6H), 1,88 (m, 4H).
58	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm):13,37 (s, 1H), 8,20-8,13 (m, 3H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,61-7,56 (m, 4H), 7,50-7,46 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,01-2,90 (m, 6H).
62	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,25 (s, 1H), 8,14-8,12 (m, 3H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H).
80	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 11,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, J=0,8Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,28 (m, 8H), 1,87-1,43 (m, 6H).
81	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 11,34 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,74-3,43 (m, 8H), 1,99-1,64 (m, 2H), 1,51(s, 4H)
82	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 11,39 (s, 1H), 8,13 (d, J=10,0Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (td, J=7,3, 2,6 Hz, 2H), 3,65-3,38 (m, 6H), 1,88 (dc, J=13,4, 7,3, 6,7Hz, 4H).
113	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6): 13,31 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,3, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (d, J=8,0, 2H), 4,01 (s, 5H), 3,54 (t, J=11,4, 2H), 3,0 (s, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,04-1,77 (m, 4H).
130	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 13,45 (s, 1H), 8,17 (d, 3H), 7,92 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).
131	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 13,52 (s,1H), 8,71 (s,1H), 8,22 (s,1H), 8,21 (s,1H), 7,93 (s,1H), 4,04 (s,3H), 3,96 (s,3H), 2,74 (s,3H).
139	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,11 (s, 1H), 8,88 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,82-3,79 (m, 4H), 3,12-3,09 (m, 4H).
140	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 13,54 (s, 1H), 9,26 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,11-3,90 (m, 5H), 3,61-3,49 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,03-1,69 (m, 4H).
141	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d6) 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,83-3,78 (m, 4H), 3,15-3,08 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,94 (s, 3H).

# ES 2 940 407 T3

147	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,40 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 4,18-3,92 (m, 5H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 1,95-1,87 (m, 4H).
156	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 12,87 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 2H), 3,93-3,91 (m, 6H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 2H), 2,21-2,07 (m, 2H), 1,94-1,88 (m, 2H).
162	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,92-7,53 (m, 2H), 4,47 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,98-3,69 (m, 6H), 3,28 (s, 2H), 3,12 (dd, J = 5,6, 3,5 Hz, 3H), 1,45 (c, J = 14,5, 13,6 Hz, 4H), 1,14 (s, 3H).
165	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 12,86 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,75-3,73 (m, 4H), 3,10-3,07 (m, 4H).
167	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 12,9 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,78-3,76 (m, 4H), 3,08-3,05 (m, 4H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,01-0,95 (m, 4H).
168	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO, ppm): 11,3 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,69-3,38 (m, 7H), 3,29-3,18 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 4H), 1,82-1,53 (m, 6H).
169	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO, ppm): 11,3 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,69-3,38 (m, 7H), 3,29-3,12 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 4H), 1,82-1,53 (m, 6H).
170	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,21 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,0, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,41 (d, J=8,4, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,82-3,80 (m, 4H), 3,31-3,26 (m, 2H), 3,12-3,10 (m, 4H), 2,34-2,30 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H).
171	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 12,90 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,83-3,79 (m, 4H), 3,11-3,08 (m, 4H).
172	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,39 (s, 1H), 8,13 (d, J=10,0Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (td, J=7,3, 2,6 Hz, 2H), 3,65-3,38 (m, 6H), 1,88 (dc, J=13,4, 7,3, 6,7Hz, 4H).
173	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,39 (s, 1H), 8,13 (d, J=10,0Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,79 (td, J=7,3, 2,6 Hz, 2H), 3,65-3,38 (m, 6H), 1,88 (dc, J=13,4, 7,3, 6,7Hz, 4H).
174	RMN <sup>1</sup> H (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 12,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,81 – 3,77 (m, 4H), 3,11 – 3,07 (m, 4H), 2,92 – 2,88 (m, 2H), 2,81 – 2,77 (m, 2H).
175	RMN <sup>1</sup> H (700 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) d 13,52 – 12,30 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 – 3,77 (m, 4H), 3,10 – 3,07 (m, 4H), 1,92 – 1,88 (m, 2H), 1,84 – 1,82 (m, 2H).
176	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 11,38 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,88 (d, J=0,8Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,68-3,28 (m, 8H), 1,87-1,43 (m, 6H).
177	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 11,39 (s, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 7,89 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,70-3,25 (m, 8H), 1,94-1,46 (m, 6H).
178	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,74 (m, 4H), 3,19-3,06 (m, 4H).
179	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 12,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 1H), 1,15-0,72 (m, 4H).

# ES 2 940 407 T3

180	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 13,21 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,07-3,83 (m, 5H), 3,60-3,47 (m, 2H), 3,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92-3,08 (m, 1H), 2,33 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,05-1,66 (m, 6H).
181	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,47 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,00-3,98 (m, 5H), 3,54-3,47 (m, 2H), 3,03-2,97 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H).
182	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,35 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82-3,74 (m, 6H), 3,58-3,52 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 4H), 1,91-1,82 (m, 4H), 1,54 (s, 3H), 1,13-1,10 (m, 3H).
183	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, cloroformo-d) 7,85 (s, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,80-3,25 (m, 9H), 2,97-2,73 (m, 3H), 2,21-1,80 (m, 8H).
184	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,34 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 6H), 3,58-3,40 (m, 6H), 2,19-2,16 (m, 2H), 1,94-1,84 (m, 6H).
185	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,10 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81-3,76 (m, 6H), 3,58-3,52 (m, 3H), 3,40-3,37 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 1,91-1,83 (m, 4H), 1,52 (s, 3H).
186	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,45 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,72-7,70 (m, 2H), 7,59-7,56 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).
187	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 12,99 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 4H).
188	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 12,93 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,49-7,45 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,91 (s, 3H).
189	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,56 – 13,05 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,82 – 3,78 (m, 4H), 3,12 – 3,08 (m, 4H), 2,55 (s, 3H).
190	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 13,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,73 (s, 3H).
191	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO, ppm): 11,28 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,81-3,75 (m, 6H), 3,65-3,49 (m, 6H), 2,20-2,15 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 4H), 1,60-1,44 (m, 4H).
192	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 7,72 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,72-3,44 (m, 8H), 3,20-3,03 (m, 3H), 2,81- 2,59 (m, 3H), 1,93-1,66 (m, 6H), 1,60-1,32 (m, 4H).
193	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,38 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 8H), 1,83 (s, 2H), 1,50 (t, J=5,4Hz, 4H).
194	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,40 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,66-7,47 (m, 3H), 7,30 (tt, J=8,7, 1,8Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,73-3,42 (m, 8H), 1,83 (s, 2H), 1,49 (d, J=5,5Hz, 4H).
195	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO, ppm): 11,38 (s, 1H), 7,96 (d, J=1,2Hz, 1H), 7,66-7,49 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,72-3,37 (m, 8H), 1,83 (s, 2H), 1,49 (t, J=5,4Hz, 4H).
196	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 13,91 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,43 (s, 6H), 1,33-1,13 (m, 2H), 0,92-0,72 (m, 2H)

# ES 2 940 407 T3

197	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,58 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,06-2,76 (m, 6H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,43-1,23 (m,
198	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,43 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,05 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 2H).
199	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,81 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 4H), 2,97-2,90 (m, 4H)
200	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,76 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,70-3,40 (m, 8H), 3,15-3,05 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,82-2,64 (m, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,04-1,68 (m, 5H), 1,62-1,44 (m, 5H)
201	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,93 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 5H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,80-1,30 (m, 7H), 1,28-1,10 (m, 2H).
202	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,00 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 6,9 Hz, 2H), 7,50-7,42 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,40-1,20 (m, 2H).
203	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,09 (s, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 7,50-7,42 (m, 1H), 6,30-5,80 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 1,32-1,12 (m, 2H), 1,12-0,92 (m, 2H)
204	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,70-3,04 (m, 8H), 2,00-1,40 (m, 6H)
205	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,37 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,60-7,52 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,70-3,04 (m, 8H), 2,00-1,40 (m, 6H)
206	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , ppm): 11,42 (s, 1H), 8,90 (dd, <i>J</i> = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 8,66 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,58 (ddd, <i>J</i> = 7,9, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,70-3,37 (m, 8H), 1,83 (s, 2H), 1,50 (m, 4H).
207	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,84-7,72 (m, 2H), 3,68-3,32 (m, 6H), 2,03-1,75 (m, 4H)
208	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,40 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,84-7,72 (m, 2H), 3,68-3,32 (m, 6H), 2,03-1,75 (m, 4H)
209	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,42 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,64-7,50 (m, 1H), 7,50-7,32 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,68-3,28 (m, 8H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,57-1,37 (m, 4H)
210	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,39 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,56-7,02 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,70-3,20 (m, 8H), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H)
211	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,13 (s, 1H), 8,82-8,70 (m, 2H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,70-3,42 (m, 8H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 4H)
212	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,45 (s, 1H), 8,76-8,70 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,70-3,30 (m, 8H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 4H)
213	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,36 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,79-7,71 (m, 2H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,82 (s, 4H)

# ES 2 940 407 T3

214	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,30 (s, 1H), 8,29-8,21 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 4H), 3,16-3,09 (m, 4H), 2,83 (s, 4H)
215	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,94 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 5H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,86-2,76 (m, 1H), 1,94-1,30 (m, 8H), 1,28-1,12 (m, 2H)
216	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,93 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 1H), 4,20-3,90 (m, 5H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 1,94-1,30 (m, 8H), 1,30-1,10 (m, 2H).
217	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,21 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,85-3,70 (m, 4H), 3,40-3,20 (m, 4H)
218	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,40 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,74-8,64 (m, 1H), 8,24-8,12 (m, 4H), 7,66-7,50 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,91 (s, 3H)
219	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,80-8,70 (m, 2H), 8,26-8,14 (m, 3H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,60-7,50 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,92 (s, 3H)
220	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,39 (s, 1H), 7,59-7,45 (m, 5H), 4,03 (s, 3H), 3,70-3,20 (m, 8H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H)
221	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,93 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,19-3,07 (m, 4H)
222	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,75 (s, 1H), 7,71-7,56 (m, 5H), 4,08 (s, 3H), 3,72-3,42 (m, 8H), 1,96-1,68 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H)
223	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,17 (s, 1H), 7,56-7,41 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,70-3,20 (m, 5,7 Hz, 8H), 2,33 (s, 3H), 1,99-1,79 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 4H)
224	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,35 (s, 1H), 8,23-8,14 (m, 3H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,54-7,44 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,12-7,02 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,91 (s, 3H)
225	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,21-4,14 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,74-3,30 (m, 12H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H).
226	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,26 (s, 1H), 8,27-8,20 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,80-3,73 (m, 4H), 3,14-3,07 (m, 4H), 2,82 (s, 4H)
227	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,33 (s, 1H), 8,24-8,10 (m, 3H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,63-7,44 (m, 5H), 4,86-4,76 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,70-3,44 (m, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 3,04-2,84 (m, 3H)
228	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,37 (s, 1H), 8,66-8,56 (m, 1H), 8,26-8,18 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,78-7,70 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,53-7,45 (m, 1H), 4,78-4,68 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H)
229	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,33 (s, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 7,51-7,42 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,70-3,30 (m, 8H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 4H)
230	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,66-8,56 (m, 1H), 8,26-8,19 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,01-7,95 (m, 2H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,64-7,54 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,48-3,22 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,29 (s, 6H)



231	RMN <sup>1</sup> H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,09 (s, 1H), 7,60-7,40 (m, 5H), 3,70-3,20 (m, 8H), 2,73 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 4H)
232	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,29 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,70-3,20 (m, 10H), 2,99-2,89 (m, 1H), 1,96-1,66 (m, 6H), 1,60-1,40 (m, 4H)
233	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,94 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,32-7,22 (m, 2H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,23-4,16 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,76-3,66 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (s, 3H)
234	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 7,50-7,32 (m, 2H), 7,20-7,10 (m, 2H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,74-3,30 (m, 13H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 4H)
235	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,88 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,05-3,95 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 3,57-3,47 (m, 2H), 3,05-2,95 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 4H)
236	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,24 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 7,11-7,01 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,70-3,20 (m, 8H), 1,98-1,70 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 4H)
237	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,32 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,28-6,20 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,74-3,34 (m, 8H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,99-1,70 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 4H)
238	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 12,91 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,33-6,26 (m, 1H), 4,35-4,25 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95-3,85 (m, 5H), 2,61-2,54 (m, 2H)
239	RMN <sup>1</sup> H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,28 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 6,58-6,48 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,70-3,20 (m, 8H), 1,98-1,68 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 4H)

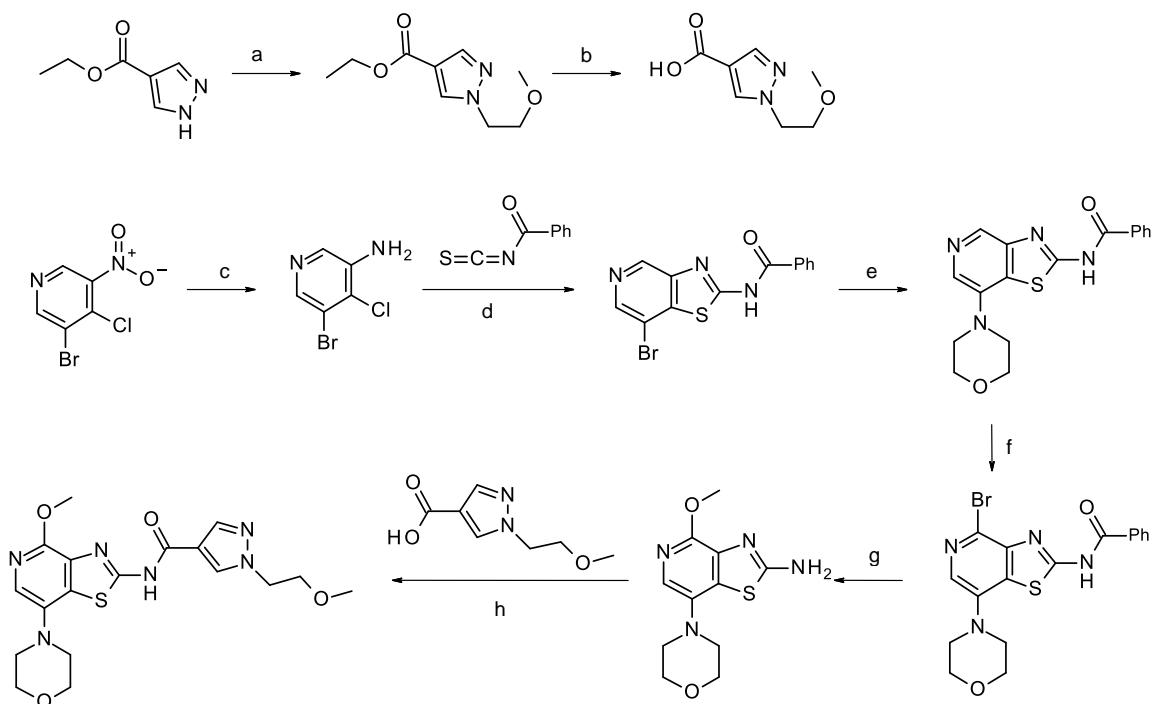
## Ejemplo 2: Preparación de los compuestos de la presente invención y métodos analíticos

Todos los solventes utilizados estaban disponibles en el mercado y se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones típicamente se desarrollaron utilizando solventes anhidro bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. En general, la cromatografía en columna ultrarrápida se llevó a cabo en gel de sílice 60 (tamaño de partícula de 0,035-0,070 mm).

Todos los experimentos de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 equipado con una sonda Bruker 400 BBFO a 400 MHz para la RMN de protón o un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 300 equipado con una sonda Bruker 300 BBFO a 300 MHz para la RMN de protón. Todos los solventes deuterados contenían típicamente tetrametilsilano del 0,03 al 0,05 % v/v, que se utilizó como la señal de referencia (establecido a δ = 0,00 tanto para <sup>1</sup>H como <sup>13</sup>C).

Los análisis de CL-EM se llevaron a cabo en un equipo SHIMADZU de CL-EM que consta de un sistema UFLC 20-AD y un detector de CL-EM 2020 MS. La columna utilizada fue una Shim-pack XR-ODS, 2,2 μm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, empezando con A al 95 % (A: TFA al 0,05 % en agua) y terminando con B al 100 % (B: TFA al 0,05 % en acetonitrilo) durante 2,2 min con un tiempo de desarrollo total de 3,6 min. La temperatura de la columna era de 40 °C con un caudal de 1,0 ml/min. El detector de matriz de diodos se exploró de 200 a 400 nm. El espectrómetro de masas se equipó con una fuente de iones por electropulverización (ES) operado en modo positivo o negativo. El espectrómetro de masas se exploró entre 90 y 900 *m/z* con un tiempo de exploración de 0,6 s.

### 1. *N*-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida, 4



**a. 1-(2-Metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

A una solución de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (950 mg; 6,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (18 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxietano (1,14 g; 8,20 mmol) y carbonato de potasio (1,80 g; 13,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se irradió con radiación de microondas durante 2 h a 160 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. A continuación, el filtrado se concentró al vacío para obtener 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como un líquido de color amarillo claro (1,50 g; sin procesar). EM:  $m/z = 199,2$   $[M+H]^+$ .

**b. Ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico**

A una solución de 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1,50 g; sin procesar) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió LiOH acuoso (20 ml; 32 mmol; 1,6 M) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Cuando la reacción se hubo completado, se inactivó con H<sub>2</sub>O (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (100 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con MeOH en DCM (gradiente del 0 al 70 %) para obtener el ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico como un sólido de color blanco (600 mg; 52 % en 2 pasos). EM:  $m/z = 171,2$   $[M+H]^+$ .

**c. 5-Bromo-4-cloropiridin-3-amina**

A una solución de 3-bromo-4-cloro-5-nitropiridina (9,50 g; 40,01 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió NH<sub>4</sub>Cl (13,27 g; 248 mmol), agua (50 ml) y Fe (22,39 g; 401 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc del 0 al 60% para obtener 5-bromo-4-cloropiridin-3-amina como un aceite de color amarillo (5,94 g; 72 %). EM:  $m/z = 209,2$   $[M+H]^+$ .

**d. N-[7-Bromo-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida**

A una solución de 5-bromo-4-cloropiridin-3-amina (2,97 g; 14,3 mmol) en acetona (64 ml) se añadió isotiocianato de benzoilo (4,47 g; 27,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. Cuando la reacción hubo finalizado, se recogieron los sólidos mediante filtración para obtener N-[7-bromo-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida como un sólido de color amarillo (3,36 g; 70 %). EM:  $m/z = 333,8$   $[M+H]^+$ .

**e. N-[7-(Morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida**

A una solución de N-[7-bromo-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (336 mg; 1,01 mmol) en dioxano (12 ml) se añadieron morfolina (7 ml), precatalizador RuPhos de 2.<sup>a</sup> generación (88 mg; 0,11 mmol), RuPhos (104 mg; 0,22 mmol) y t-BuOK (380 mg; 3,39 mmol) a temperatura ambiente. Después de tres ciclos ultrarrápidos de vacío/nitrógeno, la mezcla de reacción se irradió con radiación de microondas durante 2 h a 160 °C. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo (gradiente del 0 al 66 %) para obtener N-[7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida como un sólido de color blanco (99 mg; 29 %). EM:  $m/z = 341,0$   $[M+H]^+$ .

**f. N-[4-Bromo-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida**

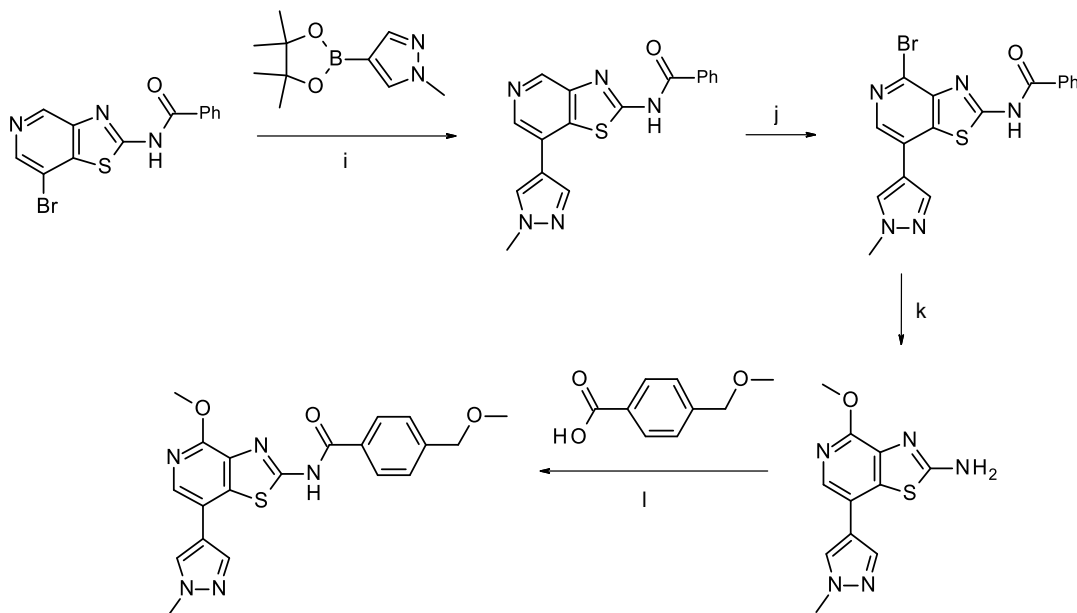
A 70 °C, a una solución de N-[7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (653 mg; 1,92 mmol) en N,N-dimetilformamida (55 ml) se añadió una solución de NBS (410 mg; 2,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) gota a gota durante un periodo de 4 h con agitación. Cuando se completó la adición, la mezcla resultante se agitó durante 10 min a 70 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío para obtener un producto sin procesar que se lavó con AE caliente (100 ml  $\times$  3) para obtener N-[4-bromo-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida como un sólido de color amarillo claro (437 mg; 53 %). EM:  $m/z = 418,8$   $[M+H]^+$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,23-8,15 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,60-7,46 (m, 3 H), 3,86-3,78 (m, 4 H), 3,25-3,18 (m, 4 H).

**g. 4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina**

A una solución de N-[4-bromo-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (388 mg; 0,94 mmol) en metanol (20 ml) se añadió MeONa en MeOH (7,9 ml; 42 mmol; 5,4 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se irradió con radiación de microondas durante 2 h a 140 °C. Cuando la reacción se hubo completado, esta se inactivó con H<sub>2</sub>O (6 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml  $\times$  3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con MeOH en DCM (gradiente del 0 al 5 %) para obtener 4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina como un sólido de color amarillo claro (150 mg; 60 %). EM:  $m/z = 267,0$   $[M+H]^+$ .

**h. N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida**

En un tubo sellado de 30 ml, a una solución de ácido 1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico (143 mg; 0,84 mmol) en THF (10 ml) se añadieron HATU (353 mg; 0,93 mmol), 4-metilmorfolina (170 mg; 1,68 mmol) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se agitó durante 16 h a 50 °C y, a continuación, se añadió 4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina (75 mg; 0,28 mmol). La solución resultante se agitó durante otras 16 h a 90 °C en un baño de aceite. Cuando la reacción se hubo completado, esta se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con DCM (30 ml  $\times$  3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna XBridge Prep C18 OBD de 19  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ m; MeCN en agua (con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 10 mmol/l), gradiente del 22 al 40 % durante 8 min; detector UV 254/220 nm para obtener N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida como un sólido de color blanco (54 mg; 45 %). HPLC: pureza del 98,8 %, t<sub>R</sub> = 4,216 min. EM:  $m/z = 419,1$   $[M+H]^+$ . RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12,87 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,35 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 3,84-3,76 (m, 4 H), 3,71 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,14-3,06 (m, 4 H).

**2. N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(metoximetil)benzamida, 14****i. N-[7-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida**

A una solución de N-[7-bromo-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (2,94 g; 8,80 mmol) en dioxano (112 ml) se añadieron 1-metil-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,19 g; 10,6 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (359 mg; 0,44 mmol), carbonato de sodio (3,27 g; 30,8 mmol) y agua (23 ml) a temperatura ambiente. Después de tres ciclos ultrarrápidos de vacío/nitrógeno, la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo (gradiente del 0 al 100 %) para obtener N-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida como un sólido blanquecino (2,54 g; 86 %). EM: m/z = 336,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**j. N-[4-Bromo-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida**

A 50 °C, a una solución de N-[7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (960 mg; 2,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) se añadió NBS (662 mg; 3,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) gota a gota durante un periodo de 1 h con agitación. A continuación, la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 50 °C. Cuando la reacción se hubo completado, esta se inactivó con H<sub>2</sub>O (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (150 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en éter de petróleo (gradiente del 0 al 60 %) para obtener N-[4-bromo-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida como un sólido de color blanco (675 mg; 57 %). EM: m/z = 414,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,92 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,76-7,68 (m, 1 H), 7,66-7,58 (m, 2 H), 4,07 (s, 3 H).

**k. 4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina**

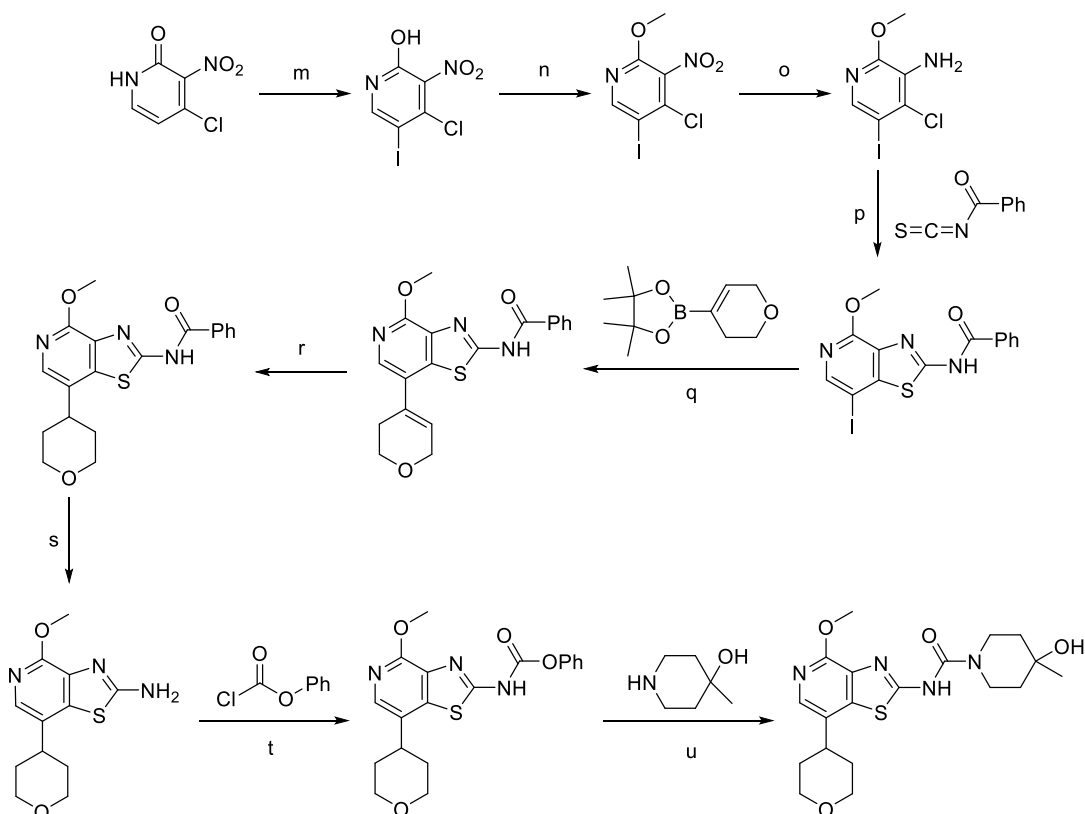
A una solución de N-[4-bromo-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (338 mg; 0,81 mmol) en metanol (12 ml) se añadió MeONa en MeOH (5,5 ml; 29,7 mmol; 5,4 M) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se irradió con radiación de microondas durante 2 h a 140 °C. Cuando la reacción se hubo completado, esta se inactivó con agua enfriada en hielo (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (50 ml x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con MeOH en DCM (gradiente del 0 al 9 %) para obtener 4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina como un sólido de color amarillo claro (33 mg; 11 %). EM: m/z = 382,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**l. N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(metoximetil)benzamida, 14**

A una solución de 4-(metoximetil)benzoico (53 mg; 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron 4-metilmorfolina (65 mg; 0,64 mmol) y HATU (135 mg; 0,35 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante

se agitó durante 8 h a 50 °C. A la mezcla de reacción mencionada anteriormente se añadió 4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina (28 mg; 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. Cuando la reacción se hubo completado, esta se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna XBridge Shield RP18 OBD de 19 x 150 mm; 5 µm; MeCN en agua (con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 10 mmol/l + NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 %), gradiente del 30 al 52 % en 7 min; detector: UV a 254/220 nm. Se obtuvo N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(metoximetil)benzamida como un sólido de color blanco (18 mg; 40 %). HPLC: pureza del 99,4 %, t<sub>R</sub> = 5,40 min. EM: m/z = 410,1 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,24 (s, 1 H), 8,25-8,13 (m, 4 H), 7,94 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,05 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 3,35 (s, 3 H).

### 3. N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(metoximetil)benzamida, 30



#### m. 4-Cloro-5-yodo-3-nitropiridin-2-ol

A una solución de 4-cloro-3-nitropiridin-2-ol (40,00 g; 229,22 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml) se añadió NIS (56,72 g; 252,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 12 h a 80 °C. Cuando la reacción se hubo completado, el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en EP (gradiente del 0 al 100 %) para obtener 4-cloro-5-yodo-3-nitropiridin-2-ol como un sólido de color a amarillo (46,43 g; 63 %). EM: m/z = 301,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### n. 4-Cloro-5-yodo-2-metoxi-3-nitropiridina

A una solución de 4-cloro-5-yodo-3-nitropiridin-2-ol (34,00 g; 112,00 mmol) en tolueno (700 ml) se añadieron Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30,88 g; 112,0 mmol) y CH<sub>3</sub>I (31,81 g; 224,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 80 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en EP (gradiente del 0 al 20 %) para obtener 4-cloro-5-yodo-2-metoxi-3-nitropiridina como un sólido de color amarillo claro (19,50 g; 91 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,82 (s, 1 H), 4,00 (s, 3 H).

**o. 4-Cloro-5-yodo-2-metoxipiridin-3-amina**

A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metoxi-3-nitropiridina (20,00 g; 63,59 mmol) en EtOH (1 litro) se añadieron NH<sub>4</sub>Cl (61,26 g; 1145 mmol), agua (180 ml) y Fe (53,42 g; 953,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 10 h a 80 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con H<sub>2</sub>O (1,5 litros). La solución resultante se extrajo con diclorometano (1,5 l x 3) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en EP (gradiente del 0 al 100 %) para obtener 4-cloro-5-yodo-2-metoxipiridin-3-amino como un sólido de color amarillo claro (17,36 g; 96 %). EM: m/z = 284,8 [M+H]<sup>+</sup>.

**p. N-(7-Yodo-4-metoxitiazolo[4,5-c]piridin-2-il)benzamida**

A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metoxipiridin-3-amina (11,13 g; 39,13 mmol) en acetona (293 ml) se añadió isotiocianato de benzoilo (9,58 g; 58,70 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. Cuando la reacción se hubo completado, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con EtOAc en EP (gradiente del 0 al 100 %) para obtener N-(7-yodo-4-metoxitiazolo[4,5-c]piridin-2-il)benzamida como un sólido de color amarillo claro (16,00 g; 99 %). EM: m/z = 412,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**q. N-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxitiazolo[4,5-c]piridin-2-il)benzamida**

A una solución de N-[7-yodo-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (2,85 g; 6,93 mmol) en dioxano (120 ml) se añadieron 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,18 g; 10,40 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (566 mg; 0,69 mmol), hidróxido sódico (1,05 g; 26,34 mmol) y agua (30 ml) a temperatura ambiente. Después de tres ciclos ultrarrápidos de vacío/nitrógeno, la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100 °C. Cuando la reacción se hubo completado, los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con MeOH en DCM (gradiente del 0 al 10 %) para obtener N-(7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxitiazolo[4,5-c]piridin-2-il)benzamida como un sólido blanquecino (702 mg; 28 %). EM: m/z = 368,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**r. N-(4-Metoxi-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)benzamida**

A una solución de N-[7-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (702 mg; 1,91 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió Pd/C (10 %; 500 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de tres ciclos ultrarrápidos de vacío/hidrógeno, la mezcla de reacción se hidrogenó a 50 °C durante 16 h bajo atmósfera de hidrógeno utilizando un balón de hidrógeno. Cuando la reacción se hubo completado, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con MeOH en DCM (gradiente del 0 al 10 %) para obtener N-(4-metoxi-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)benzamida como un sólido de color blanco (330 mg; 47 %). EM: m/z = 370,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**s. 4-Metoxi-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina**

A una solución de N-[4-metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]benzamida (330 mg; 0,89 mmol) en metanol (10 ml) se añadieron agua (10 ml) e hidróxido sódico (357 mg; 8,93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 90 °C. Cuando la reacción se hubo completado, el metanol se eliminó a presión reducida. Se añadió agua (30 ml) al residuo y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida que se eluyó con MeOH en DCM (gradiente del 0 al 10 %) para obtener 4-metoxi-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina como un sólido de color blanco (106 mg; 42 %). EM: m/z = 266,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**t. (4-Metoxi-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)carbamato de fenilo**

A una solución de 4-metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-amina (87 mg; 0,33 mmol) en THF (20 ml) se añadieron carbonato de potasio (136 mg; 0,98 mmol), clorocarbonato de fenilo (308 mg; 1,97 mmol) y piridina (78 mg; 0,98 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 8 h a 50 °C. Cuando la reacción se hubo completado, el solvente se eliminó a presión reducida. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (4-metoxi-7-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)carbamato de fenilo como un aceite de color naranja (88 mg; 70 %), que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM: m/z = 386,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**u. N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(metoximetil)benzamida, 30**

A una solución de N-[4-metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]carbamato de fenilo (88 mg; 0,23 mmol) y 4-metilpiperidin-4-ol (79 mg; 0,68 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIPEA (177 mg; 1,37 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 50 °C. Cuando la reacción se hubo completado, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa en las siguientes condiciones: columna XBridge Prep OBD C18 de 30 x 150 mm, 5 µm; fase móvil: agua (con NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> a 10 mmol/l + NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O al 0,1 %) y ACN (ACN al 13,0 % hasta el 40,0 % en 8 min); detector: UV 220 nm. El compuesto del título 4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-metilpiperidin-1-carboxamida se obtuvo como un sólido de color blanco (30 mg; 32 %). HPLC: pureza del 99,7 %, t<sub>R</sub> = 3,13 min. EM: m/z = 407,3 [M+H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,02-3,92 (m, 5 H), 3,84 (d, J = 13,2 Hz, 2 H), 3,54-3,44 (m, 2 H), 3,29-3,21 (m, 2 H), 3,03-2,84 (m, 1 H), 1,93-1,68 (m, 4 H), 1,56-1,36 (m, 4 H), 1,14 (s, 3 H).

**Ejemplo 3: Compuestos de prueba de la presente invención para actividades inhibitoras frente a receptores de adenosina humanos en células recombinantes**

Las actividades funcionales de los receptores A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> se determinaron mediante cuantificación del AMPc, que es el segundo mensajero de los receptores de adenosina.

Con este objetivo se sembraron células HEK293 recombinantes, que expresaban los receptores A<sub>2A</sub> o A<sub>2B</sub> humanos (ambos acoplados a proteínas Gs) en placas de microtitulación de 384 pocillos y se añadieron los compuestos de prueba y el agonista (NECA). Después de 15 min de incubación, se añadieron reactivos HTRF (cAMP dynamic 2, Cis Bio) y se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

Para los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> humanos, se utilizaron células CHO recombinantes que expresaban dichos receptores A<sub>1</sub> o A<sub>3</sub>. Puesto que ambos receptores se acoplan a proteínas G<sub>i</sub>, se adaptó el protocolo del ensayo:

Las células se sembraron en placas de 384 pocillos y se añadieron forskolina, los compuestos de prueba y los agonistas (CPA para el receptor A<sub>1</sub> e IB-MECA para el receptor A<sub>3</sub>). Después de 30 min de incubación, se añadieron reactivos HTRF (cAMP dynamic 2, Cis Bio) y se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).

Los datos sin procesar obtenidos se normalizaron frente al control inhibitor y el control neural (DMSO), y los datos normalizados se ajustaron utilizando el software GeneData.

Los compuestos de la presente invención muestran una alta selectividad por los receptores A<sub>2A</sub> y A<sub>2B</sub> de adenosina en comparación con los receptores A<sub>1</sub> y A<sub>3</sub> de adenosina (véanse, por ejemplo, los datos de algunos ejemplos de los compuestos de la presente invención en la tabla 4).

En particular, a diferencia del antagonista conocido de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención muestran sorprendentemente actividad doble sobre A<sub>2A</sub>/A<sub>2B</sub> (véase la tabla 4) que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente o los compuestos de la presente invención muestran al menos una actividad inhibitora alta de A<sub>2A</sub> junto con otras ventajas sorprendentes que se describen en este documento y presentan una alta eficacia en el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.

**Tabla 4**

N.º	Actividad del receptor A <sub>2A</sub> funcional, HEK293, AMPc, IC50 [µM]	Actividad del receptor A <sub>2B</sub> funcional, HEK293, AMPc, IC50 [µM]	Actividad del receptor A <sub>1</sub> funcional, CHO, AMPc, IC50 [µM]	Actividad del receptor A <sub>3</sub> funcional, CHO, AMPc, IC50 [µM]
Tozadenant	B	D	D	

# ES 2 940 407 T3

3	A	C	D	C
4	A	C	D	D
7	B	B	C	D
9	A	C	D	D
13	A	B	B	D
14	A	C	C	C
15	A	B	D	D
17	A	C	D	D
18	A	C	D	D
21	A	B	C	C
22	A	B	D	
23	A	B	C	D
27	A	B	D	
29	A	B	C	C
30	A	B	C	D
33	A	B	D	
34	A	B		
52	A	B	C	D
53	A	B	D	D
54	A	B	C	D
58	A	A	C	D
62	A	B	C	
80	A	B	D	
81	A	B	D	
82	A	B	D	D
113	A	B	D	D
130	A	B	C	D
131	A	B		D
140	B	B	D	
147	A	B	D	
156	B	B	D	C
165	A	A		C
167	A	B	D	D
168	A	B		
170	A	B		
171	A	B	C	C
172	A	B	D	
173	A	B	D	D
176	A	B	D	
177	A	B	D	
178	A	B		C
179	A	B	D	C
180	A	B	C	



# ES 2 940 407 T3

181	A	B	C	
186	A	B	C	C
187	A	B	C	C
188	A	A		C
190	A	B	C	C
193	A	B	D	
194	A	B	C	D
195	A	B	D	D
201	A	B		
202	B	B	C	C
203	A	B	C	C
204	A	B	C	D
205	A	B	D	D
206	B	B	C	
207	A	B	C	D
208	A	B	D	D
209	A	B	D	D
210	A	B	D	D
212	A	B	D	
213	A	B	C	D
214	A	B	D	
217	A	B		C
218	A	B		D
219	A	B	D	
220	A	B	D	D
221	A	B		C
223	A	B		D
224	A	B		C
225	A	B		D
226	A	A		D
227	A	A		D
228	A	B		C
229	A	A		
230	A	B		C
232	A	B	D	
233	A	A	C	C
234	A	A	B	B
235	A	A	B	C
236	B	B	D	D
237	A	A	C	
238	A	A	A	C
239	B	D	D	D
241	A	A	C	C

A significa que el valor de IC<sub>50</sub> es <10 nM, B significa que el valor de IC<sub>50</sub> es <100 nM, C significa que el valor de IC<sub>50</sub> es <1 µM, D significa que el valor de IC<sub>50</sub> es >1 µM.

#### 5 **Ejemplo 4: Ensayo de los efectos de los compuestos de la presente invención frente a los receptores A<sub>2A</sub> humanos endógenos**

La actividad funcional endógena de los receptores A<sub>2A</sub> humanos acoplados a Gs se midió en linfocitos T, donde este receptor tiene una alta expresión. La determinación de la actividad de los receptores se llevó a cabo mediante la determinación del AMPc, que es un segundo mensajero de los receptores de adenosina.

- 10 Brevemente, se aislaron linfocitos pan-T humanos a partir de PBMC humanos (kit MACS para aislamiento de linfocitos pan-T, Miltenyi Biotec) que se habían obtenido a partir de sangre completa recién extraída. Los linfocitos T se sembraron en placas de microtitulación de 384 pocillos y se trataron con los compuestos de prueba. Tras 10 min de incubación a temperatura ambiente, se añadió el agonista de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina CGS-21680, y las placas se incubaron durante otros 45 min. Finalmente, se añadieron reactivos HTRF (kit cAMP Femto, CisBio) a los pocillos y después de 1 h se determinaron los niveles celulares de AMPc utilizando el lector de placas ENVISION (Perkin Elmer).
- 15

Los datos sin procesar obtenidos se normalizaron frente al control inhibidor y el control neutro (DMSO), y los datos normalizados se ajustaron utilizando el software Genedata Screener.

- 20 Los compuestos de la presente invención han demostrado que son capaces de inhibir los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina expresados en linfocitos T humanos incubados con el agonista de estos receptores CGS-21680 (según la cuantificación del AMPc), que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.
- 25

#### **Ejemplo 5: Ensayo de las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención en ratas y ratones**

- 30 El objetivo del estudio era obtener información sobre las propiedades farmacocinéticas de los compuestos de la presente invención en ratas/ratones Wistar hembra tras una única administración intravenosa y oral.

Material y métodos:

Experimentos con animales (fase con animales vivos)

- 35 Las ratas/ratones Wistar hembra (n = 6) recibieron una única inyección intravenosa (bolo) o una administración por vía oral (mediante sonda gástrica) de los compuestos de prueba. Se administraron dosis de 0,2 y 10 mg/kg (por compuesto) por vía intravenosa y oral, respectivamente, como solución en DMSO (0,2 %)/PEG 200 (40 %)/agua para administración i.v., y como suspensión en Methocel (0,5 %)/Tween 20 (0,25 %) en agua para administración oral. Se tomaron muestras de sangre consecutivas por vía sublingual tras la inhalación de isoflurano de 3 animales por vía de administración después de 0,1 (solo i.v.), 0,25 (solo p.o.), 0,5, 1, 2, 4, 6 y 24 h que se procesaron adicionalmente para obtener plasma. Asimismo, se recogieron muestras de orina y heces de 40 3 ratas por vía de administración durante el intervalo de tiempo de 0 a 24 h y se agruparon para su análisis.

Estudios bioanalíticos:

- 45 Las concentraciones de los compuestos en plasma y heces se cuantificaron utilizando un método de UPLC con espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (CL-EM/EM) desarrollada previamente en el «Institute of Drug Metabolism and Pharmacokinetics». El sistema CL-EM/EM estaba compuesto por un equipo de UPLC Acquity de Waters acoplado a un espectrómetro de masas API 5500 Q-trap de AB Sciex. La separación mediante UPLC se llevó a cabo en una columna de fase inversa (HSS T3, 1,8 µm; 2,1 × 50 mm) utilizando un gradiente de fase móvil con ácido fórmico al 0,1 % y acetonitrilo como eluyentes. La detección de los compuestos se llevó a cabo utilizando un control de reacción múltiple en modo de ionización positiva. Las muestras de plasma se enriquecieron con un patrón interno (20 µl) y el analito se extrajo de la matriz utilizando éter metil 50 *terc*-butilico (tBME). La fase orgánica se evaporó hasta sequedad bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se

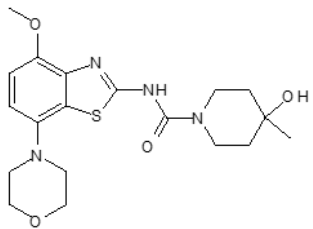
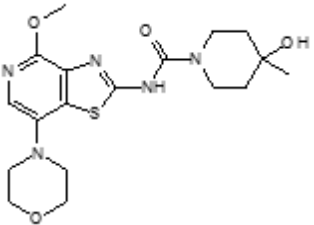
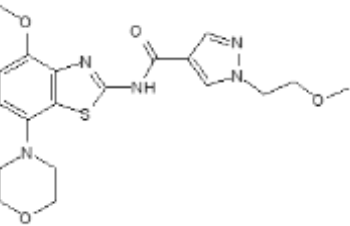
disolvió en acetonitrilo/ácido fórmico al 0,1 % para su análisis en CL-EM/EM. Las muestras de heces se homogeneizaron con cuatro volúmenes de una mezcla de etanol/agua (4:1, v/v). Las alícuotas de los extractos acuoso-etanólicos se enriquecieron con patrón interno, se diluyeron con acetonitrilo/agua (1:1, v/v) y se inyectaron directamente en el sistema de CL-EM/EM.

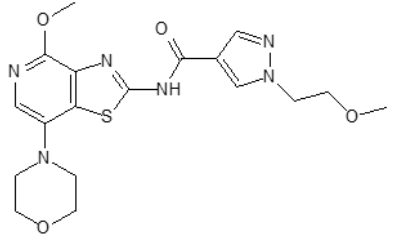
## 5 Evaluación farmacocinética:

Los parámetros farmacocinéticos  $C_{\text{máx}}$  y  $t_{\text{máx}}$  se obtuvieron de los datos observados. El área bajo la curva (AUC), aclaramiento (CL), volumen (V), semivida ( $t_{1/2}$ ), F y todos los valores normalizados en función de la dosis se calcularon utilizando el software personalizado «DDS-TOX». Los valores de «DDS-TOX» se evaluaron para varios compuestos y se comprobó que eran comparables a los obtenidos con el software validado WinNonLin. Los valores del AUC se calcularon mediante un análisis no compartimental utilizando el método de aproximaciones lineal hacia arriba, logarítmica hacia abajo. Los datos numéricos de las concentraciones plasmáticas medias y los parámetros farmacocinéticos derivados se redondearon a 3 dígitos significativos para su presentación. Los datos de biodisponibilidad por vía oral y de excreción (expresados como porcentaje de la dosis) se muestran utilizando 2 dígitos significativos.

15 En comparación con el antagonista de los receptores  $A_{2A}$  de la adenosina tozadenant y derivados de benzotiazol similares, los compuestos de la presente invención sorprendentemente muestran mejores propiedades farmacocinéticas en ratones como modelo animal significativo para el cáncer (véase la tabla 6), lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos como se ha descrito anteriormente.

20 **Tabla 6**

ESTRUCTURA QUÍMICA	Nombre	CL [l/h/kg]	$t_{1/2}$ [h]	Vee [l/kg]	Heces i.v. [%]	$C_{\text{máx}}$ (i.v.) a 1 mg/kg [ng/ml]
	Tozadenant	8,68	0,184	2,03	23@0,2	337
	N.º 1: análogo de tozadenant	6,86	0,172	1,45	No determinado	449
	Benzotiazol análogo de n.º 4	2,18	0,331	0,946	2,6@0,2	940

	N.º 4	1,58; 1,28	0,575; 0,817	0,899; 0,929	5,7@0,2; 6,4@0,2	1260; 1390
---	-------	---------------	-----------------	-----------------	---------------------	---------------

#### Ejemplo 6: Ensayo del efecto de los compuestos de la presente invención en linfocitos T de ratones

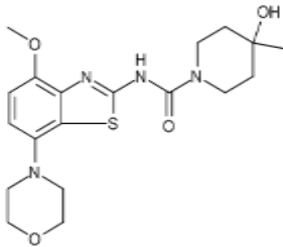
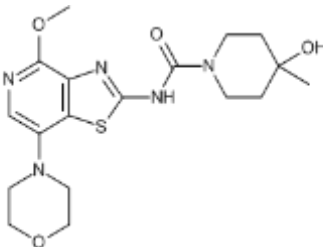
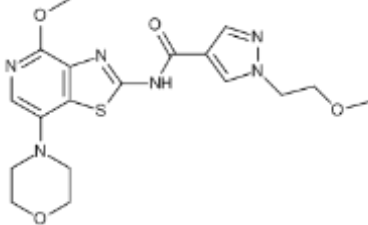
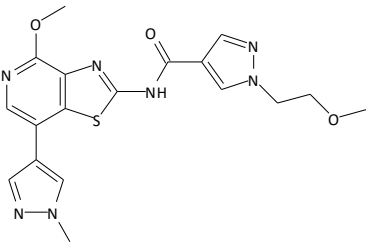
##### Antecedentes:

- La adenosina (Ado) en el microambiente tumoral puede inhibir la actividad de los linfocitos T mediante la señalización a través de los receptores  $A_{2A}$  y suprimir la secreción de citoquinas por los linfocitos T. Los agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS-21680 realizan un trabajo similar de inhibición de la secreción *in vitro* e *in vivo* de citoquinas por parte de linfocitos T. Los posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o los antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$  pueden rescatar a los linfocitos T de esta inhibición. Por tanto, en este documento se describe el sistema *in vitro* establecido utilizando linfocitos pan-T de bazo de ratón para el cribado de la actividad de posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$ . El método descrito implica el uso de microesferas precubiertas de CD3/CD28 para estimular a los linfocitos pan-T purificados a partir de esplenocitos de ratón, combinado con la adición de agonistas de  $A_{2A}$  junto con posibles antagonistas de  $A_{2A}$  o antagonistas dobles de  $A_{2A}/A_{2B}$  para evaluar la potenciación de la producción de citoquinas por linfocitos T.

##### Descripción del ensayo:

- Brevemente, se purificaron linfocitos pan-T de ratón a partir de bazo de ratones BALB/c utilizando el kit de aislamiento de linfocitos pan-T Mouse II (MACS Miltenyi Biotech, n.º de catálogo: 130-095-130) según el protocolo del fabricante. Los linfocitos T purificados se sembraron en placas de micropocillos de fondo redondo de poliestireno de 96 pocillos Nunc™ en medio RPMI con suero bovino fetal inactivado por calor al 10 %. Las células se dejaron reposar a 37 °C durante 1 h antes de su activación con microesferas recubiertas de CD3/CD28 (CD3/CD28 activador de linfocitos T de ratón Dynabeads™, n.º de catálogo: 11456D). A los 30 min las células se trataron con distintas dosis de los antagonistas de prueba. Las células se incubaron durante otros 30 min a 37 °C antes de tratarlas con el agonista de  $A_{2A}$  CGS-21680 (1  $\mu$ m) o control neutro (DMSO). Tras 24 horas de incubación se midieron los niveles de IL-2 en los sobrenadantes y tras 48 h de incubación también se midieron los niveles de IFN- $\gamma$  en los sobrenadantes mediante ELISA según el protocolo del fabricante (R&D Systems, n.º de catálogo: DY402 [IL-2]; DY485 [IFN- $\gamma$ ]). Una vez calculadas las concentraciones, se calculó la diferencia de concentración de citoquinas entre el control de DMSO y el control de agonista solo (denominado  $\Delta$ ), así como el porcentaje de rescate para cada concentración de antagonista utilizando Excel de Microsoft. Estos porcentajes de rescate de citoquinas dependiente de la dosis de antagonista se representaron mediante el software GraphPad Prism y se calculó la IC<sub>50</sub>.
- Al contrario que el agonista conocido de los receptores  $A_{2A}$  de adenosina tozadenant, se demuestra que los compuestos de la presente invención son capaces de rescatar a los linfocitos T de la inhibición e impedir la supresión de la secreción de citoquinas inducida por adenosina o agonistas específicos de  $A_{2A}$  como CGS-21680 (véase la tabla 7), lo que es preferible para el tratamiento y/o prevención de enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos según se ha descrito anteriormente. Por tanto, los compuestos de la presente invención sorprendentemente son capaces de prevenir la inmunosupresión y, de este modo, son capaces de ayudar en la inhibición del crecimiento tumoral inducida por linfocitos T antitumorales, la reducción o destrucción de metástasis y la prevención de la neovascularización.

Tabla 7

N.º	Nombre	Estructura	IL-2 de linfocitos T de ratón	IFN-γ de ratón
	Tozadenant		ND (<50 % de rescate)	ND (<50 % de rescate)
1	Análogo de tozadenant: (4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico		500 nM	700 nM
4	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico		37 nM	130 nM
13	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico		45 nM	30 nM

**Ejemplo 7: Viales para inyección**

5 Una solución de 100 g de un compuesto de la presente invención y 5 g de hidrogenofosfato disódico en 3 litros de agua bidestilada se ajusta a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra en condiciones estériles, se transfiere a viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial para inyección contiene 5 mg de un compuesto de la presente invención.

**Ejemplo 8: Solución**

Se prepara una solución de 1 g de un compuesto de la presente invención, 9,38 g de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , 28,48 g de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, la solución se lleva a 1 litro y se esteriliza mediante radiación.

5

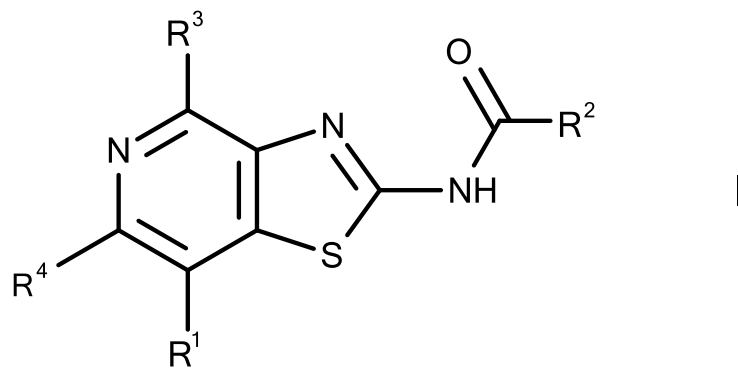
**Ejemplo 9: Ampollas**

Una solución de 1 kg de un compuesto de la presente invención en 60 litros de agua bidestilada se filtra en condiciones estériles, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de un compuesto de la presente invención.

10

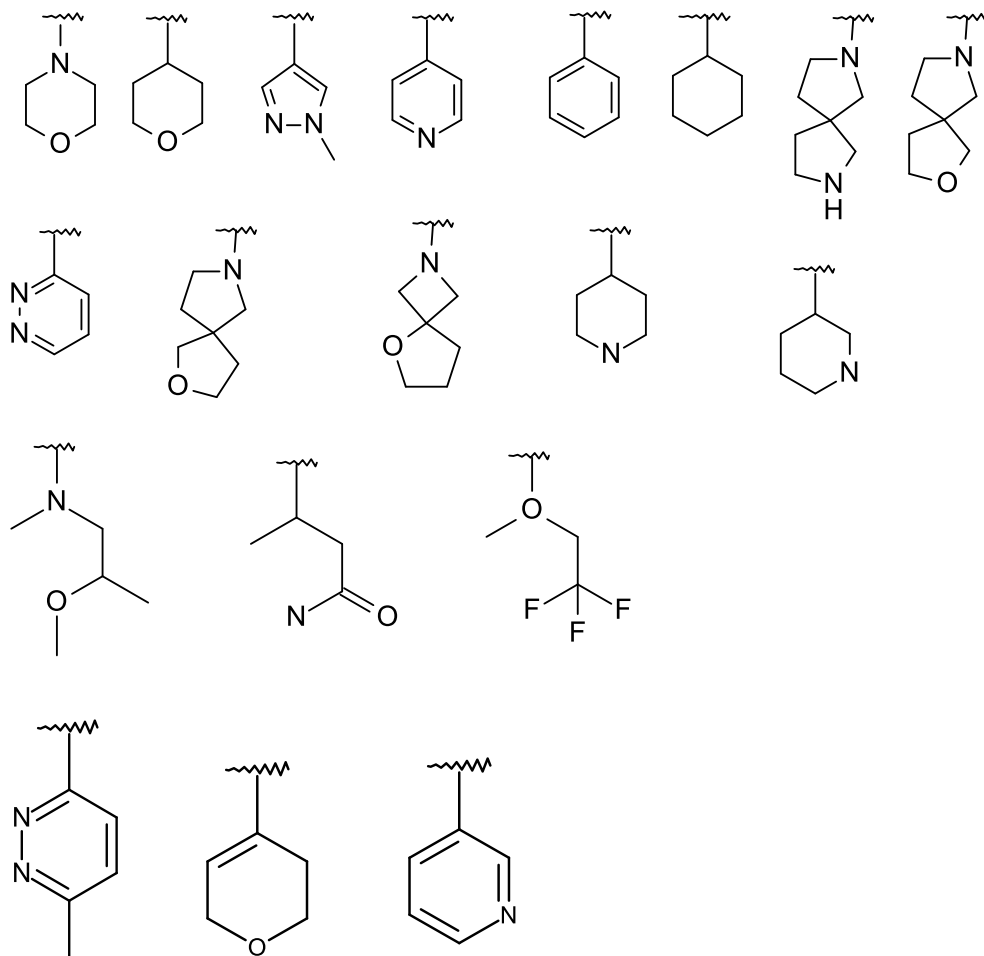
REIVINDICACIONES

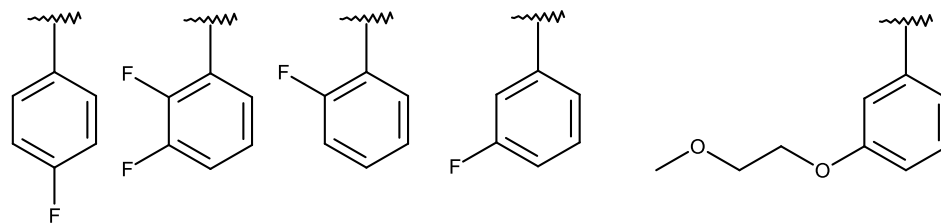
1. Compuesto de fórmula I,



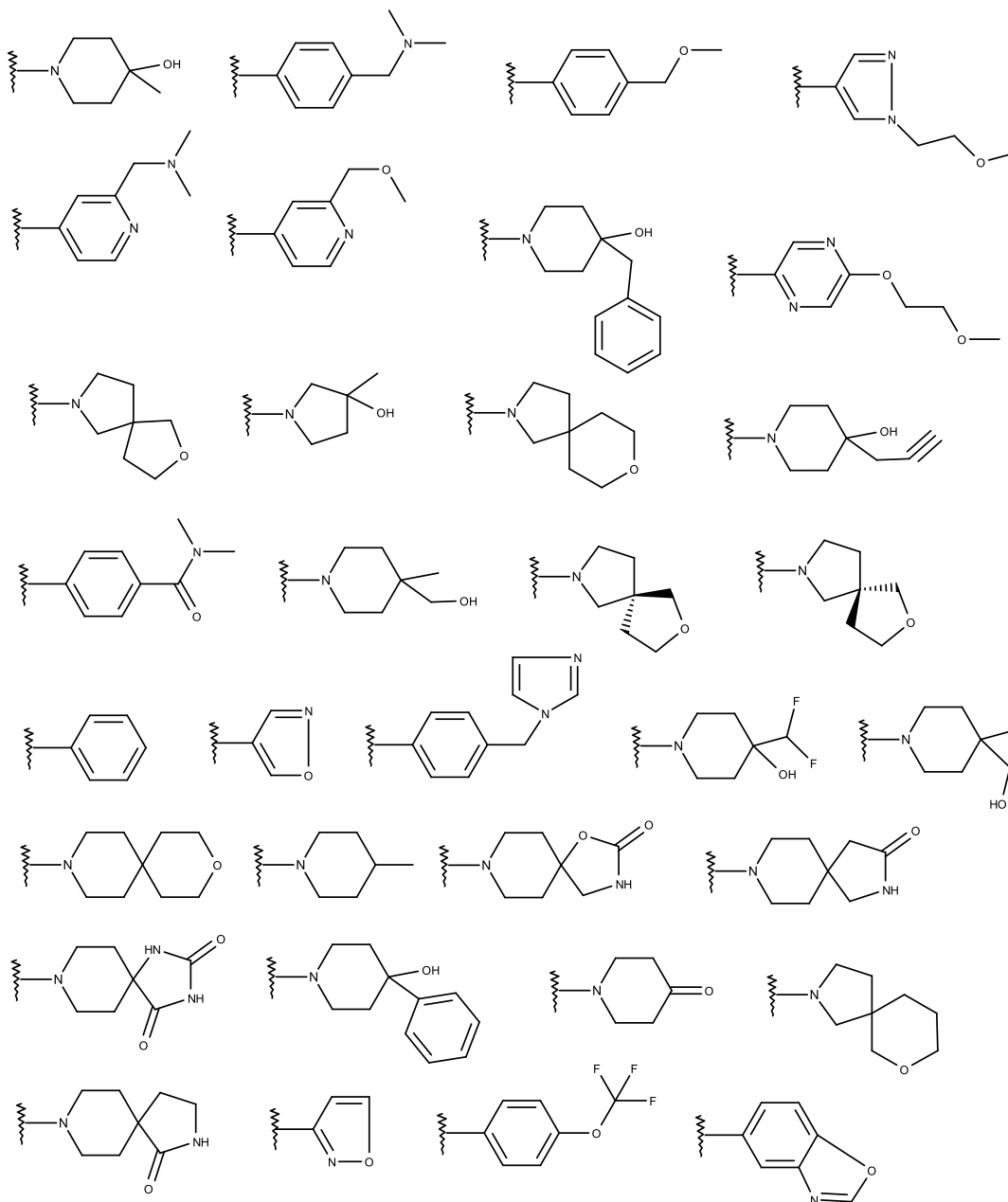
donde

- 5 R<sup>1</sup> es una de las siguientes estructuras:



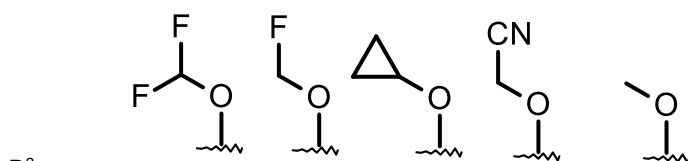


R<sup>2</sup> es una de las siguientes estructuras:









R<sup>4</sup> es H, D, metilo, etilo, F, Br o Cl

D es deuterio

5 y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros de los mismos fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde

R<sup>1</sup> es fenilo, metilpirazol o dihidropirano según se muestra en la reivindicación 1

10 y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, donde

R<sup>3</sup> es OMe

15 y R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

4. Compuesto según una o más de las reivindicaciones precedentes, donde

R<sup>1</sup> es fenilo, metilpirazol o dihidropirano según se muestra en la reivindicación 1

R<sup>3</sup> es OMe

20 y R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5. Compuesto según una o más de las reivindicaciones precedentes, donde

R<sup>4</sup> es H,

25 y donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tienen los significados descritos en la reivindicación 1, y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

6. Compuesto seleccionado a partir del grupo compuesto por:

1	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
2	4-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
3	4-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida

4	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
5	2-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-isonicotinamida
6	2-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-isonicotinamida
7	4-Bencil-4-hidroxi-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]piperidin-1-carboxamida
8	N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-5-(2-metoxietoxi)pirazin-2-carboxamida
9	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida de ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
10	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-carboxílico
11	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
12	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
13	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
14	4-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
15	N-(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
16	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
17	(5S)-N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxamida
18	(5R)-N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxamida
19	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
20	4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-ilamina

21	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
22	4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
23	4-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
24	2-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
25	2-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
26	2-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
27	4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
28	2-Metoximetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-isonicotinamida
29	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
30	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
31	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido isoxazol-4-carboxílico
32	(4-Fluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
33	4-Imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
34	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
35	(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
36	[4-Metoxi-7-(6-metil-piridazin-3-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
37	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico

38	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
39	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
40	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
41	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
42	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
43	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
44	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
45	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
46	4-Dimetilaminometil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
47	4-Metoximetil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
48	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
49	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico
50	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico
51	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
52	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
53	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
54	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico

55	4-Imidazol-1-ilmetil-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
56	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico
57	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
58	N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
59	N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-trifluorometoxi-benzamida
60	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico
61	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico
62	N-(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
63	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico
64	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico
65	4-Amida-1-[(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida] del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico
66	4-Dietilamino-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
67	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
68	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
69	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
70	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
71	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico

72	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
73	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
74	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
75	4-Dimetilaminometil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
76	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
77	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico
78	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico
79	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
80	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
81	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
82	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
83	4-Imidazol-1-ilmetil-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
84	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico
85	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
86	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N',N'-dimetil-tereftalamida
87	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-trifluorometoxi-benzamida
88	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico

89	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico
90	N-[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
91	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico
92	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico
93	4-Amida de 1-[[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida] del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico
94	4-Dietilamino-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
95	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-difluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
96	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroximetil-4-metil-piperidin-1-carboxílico
97	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-fluorometil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
98	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxa-9-aza-espiro[5.5]undecano-9-carboxílico
99	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-metil-piperidin-1-carboxílico
100	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-bencil-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico
101	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxo-1-oxa-3,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
102	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
103	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,4-dioxo-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
104	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4'-hidroxi-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico
105	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico



106	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-oxo-2,8-diaza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
107	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
108	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
109	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
110	4-Imidazol-1-ilmetil-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
111	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido isoxazol-3-carboxílico
112	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxi-4-prop-2-inil-piperidin-1-carboxílico
113	N-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N',N'-dimetil-tereftalamida
114	N-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-trifluorometoxi-benzamida
115	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-4-carboxílico
116	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido benzooxazol-5-carboxílico
117	N-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
118	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico
119	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 3-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico
120	4-Amida de 1-([4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida} del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico
121	4-Dietilamino-N-[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-benzamida
122	Ácido {1-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]carbamoil]-piperidin-3-il}-acético

123	2-Dimetilamida de 5-{{4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-amida} del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
124	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
125	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
126	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
127	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
128	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
129	3-Ciano-N-[4-metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-propionamida
130	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
131	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
132	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 4-hidroxipent-2-inoico
133	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
134	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoropirrolidin-1-carboxílico
135	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-cianopirrolidin-1-carboxílico
136	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
137	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
138	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
139	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

140	2-Dimetilamida de 5-[[4-metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
141	2-Dimetilamida de 5-[(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida] del ácido piridin-2,5-dicarboxílico
142	[7-Metoxi-4-(tetrahydro-piran-4-il)-1H-benzoimidazol-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
143	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico
144	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
145	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
146	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-ciano-ciclopropanocarboxílico
147	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
148	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
149	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-metanosulfonil-pirrolidin-1-carboxílico
150	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-fluoro-pirrolidin-1-carboxílico
151	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-3-ciano-pirrolidin-1-carboxílico
152	[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-3-dimetilaminometil-pirrolidin-1-carboxílico
153	1-[4-Metoxi-7-(tetrahydro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-3-tiazol-2-ilmetil-urea
154	[4-Metoxi-7-(2-oxa-7-aza-espiro[4.4]non-7-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
155	{4-Metoxi-7-[(2-metoxi-propil)-metil-amino]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
156	[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

157	(4-Metoxi-7-piperidin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
158	(4-Metoxi-7-piperidin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
159	[7-(Carbamoilmetil-metil-amino)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
160	[4-Metoxi-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
161	(4-Fluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
162	(4-Difluorometoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-carboxílico
163	N-(4-Metoxi-6-metil-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida
164	N-(6-Bromo-4-metoxi-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida
165	(6-Fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
166	N-(6-Cloro-4-metoxi-7-morfolin-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-1-metil-pirazol-4-carboxamida
167	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
168	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
169	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
170	N-(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
171	(4-Metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
172	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
173	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico

174	3-Ciano-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]propanamida
175	1-Ciano-N-[4-metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]ciclopropano-1-carboxamida
176	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
177	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
178	(6-Bromo-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
179	[4-Metoxi-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
180	N-[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-benzamida
181	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
182	[7-(3-Etoxi-3-metil-azetidin-1-il)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
183	(4-Metoxi-7-piperidin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida de ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
184	[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
185	[4-Metoxi-7-(3-metoxi-3-metil-azetidin-1-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
186	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-oxazol-5-carboxílico
187	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
188	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
189	N-[4-Metoxi-7-(morfolin-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-2-metil-1,3-oxazol-5-carboxamida
190	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico

191	[4-Metoxi-7-(5-oxa-2-aza-espiro[3.4]oct-2-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
192	(4-Metoxi-7-piperidin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
193	[7-(4-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
194	[7-(3-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
195	[7-(2-Fluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
196	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-dimetilaminometil-ciclopropanocarboxílico
197	Dimetilamida de (4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido ciclopropano-1,1-dicarboxílico
198	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-imidazol-1-ilmetil-ciclopropanocarboxílico
199	(4-Hidroxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
200	(4-Metoxi-7-piperidin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
201	1-Amino-N-{4-metoxi-7-fenil-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxamida
202	(1S,2S)-2-metoxi-N-{4-metoxi-7-fenil-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}ciclopropano-1-carboxamida
203	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
204	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
205	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-7-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
206	(4-Metoxi-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
207	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico

208	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-2-oxa-7-aza-espiro[4.4]nonano-7-carboxílico
209	[7-(2,3-Difluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
210	[7-(2,5-Difluoro-fenil)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
211	(4-Metoxi-7-piridin-2-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
212	(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
213	4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
214	4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
215	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-1-amino-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
216	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-1-amino-8-aza-espiro[4.5]decano-8-carboxílico
217	(6-Ciano-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
218	N-(4-Metoxi-7-piridin-3-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
219	N-(4-Metoxi-7-piridin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N',N'-dimetil-tereftalamida
220	(6-Cloro-4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
221	(6-Cloro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico
222	(6-Ciano-4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
223	(4-Metoxi-6-metil-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
224	N-[4-Metoxi-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N',N'-dimetil-tereftalamida

225	{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
226	4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-il)-N-(6-fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-benzamida
227	N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-N-metil-tereftalamida
228	N-(2-Hidroxi-etil)-N'-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-tereftalamida
229	(6-Fluoro-4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
230	N-(2-Dimetilamino-etil)-N'-(4-metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-tereftalamida
231	(4,6-Dimetil-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
232	[4-Metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
233	N-{4-Metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il}-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxamida
234	N-(6-Fluoro-4-metoxi-7-[3-(2-metoxietoxi)fenil]-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida
235	N-[4-Metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
236	N-[4-Metoxi-7-(2-metoxifenil)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida
237	[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
238	N-[7-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida
239	N-[7-(2,6-Dimetoxipiridin-3-il)-4-metoxi-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxamida
240	(6-Fluoro-4-hidroxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
241	2-Amino-N-[4-metoxi-7-(oxan-4-il)-[1,3]tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-1,3-tiazol-5-carboxamida

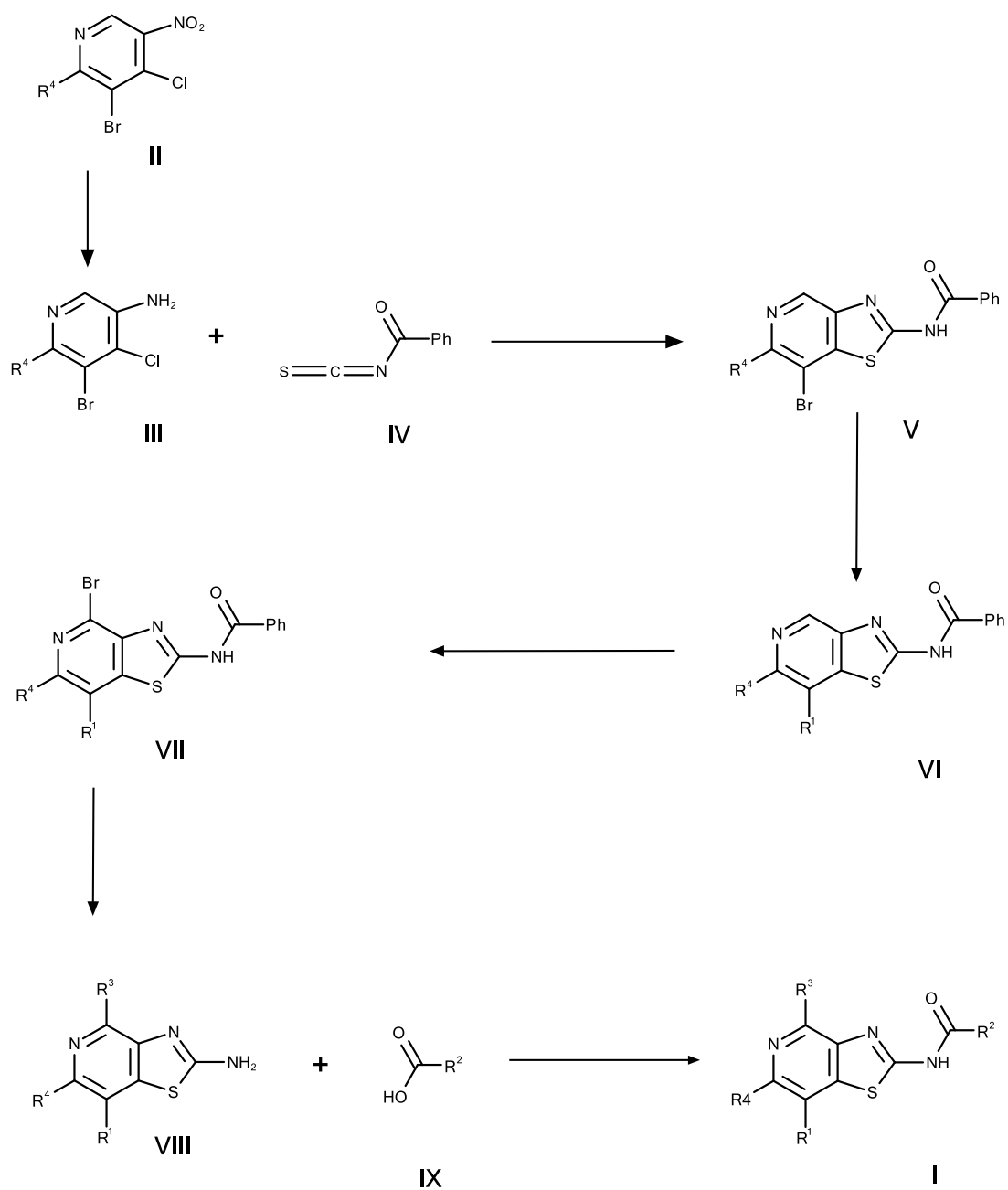


242	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 3-amino-pirrolidin-1-carboxílico
243	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (R)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico
244	(4-Metoxi-7-fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido (S)-3-amino-pirrolidin-1-carboxílico
245	(7-Fenil-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 8-oxa-2-aza-espiro[4.5]decano-2-carboxílico
246	(6-Fluoro-4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-carboxílico
247	Dimetilamida de (4-metoxi-7-morfolin-4-il-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)-amida del ácido biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxílico
248	N-(2-Hidroxi-etil)-N'-[4-metoxi-7-(tetrahidro-piran-4-il)-tiazolo[4,5-c]piridin-2-il]-N-metil-tereftalamida

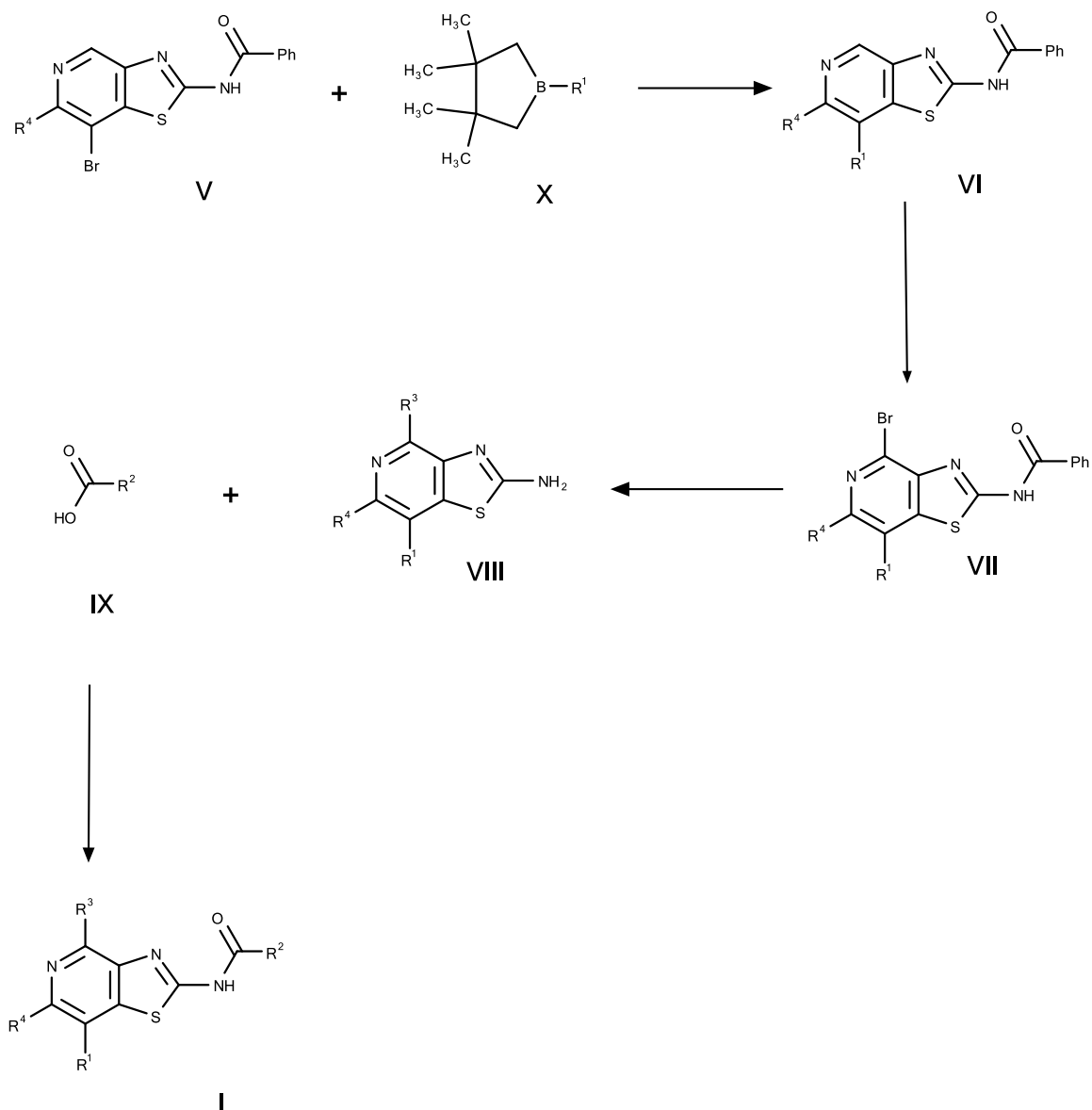
y las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, donde los compuestos anteriores están dentro del alcance de la reivindicación 1, excepto los compuestos 231 con  $R^3 = \text{Me}$ , 240 con  $R^3 = \text{OH}$  y 245 con  $R^3 = \text{H}$ .

7. Proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque

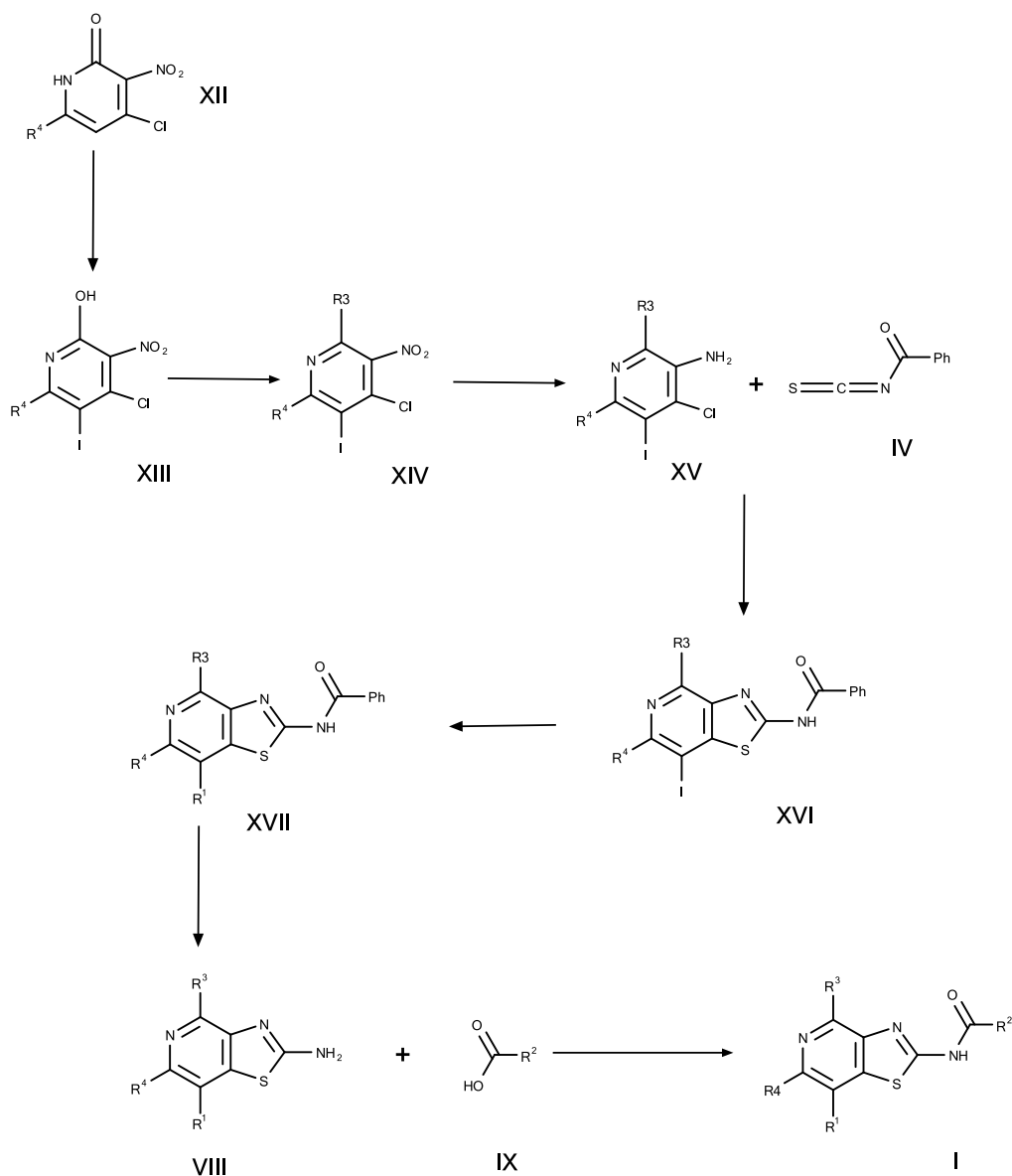
a) un compuesto de fórmula II se somete a una reducción para obtener un compuesto de fórmula III; un compuesto de fórmula III se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV a temperatura elevada para obtener un compuesto de fórmula V; un compuesto de fórmula V se convierte en un compuesto de fórmula VI utilizando un catalizador y una base; un compuesto de fórmula VI se convierte en un compuesto de fórmula VII mediante bromación; un compuesto de fórmula VII se convierte en un compuesto de fórmula VIII en condiciones esencialmente básicas y un compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IX en condiciones estándar de amidación o de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I,



b) un compuesto de fórmula V se hace reaccionar con un compuesto de fórmula X en condiciones de reacción de tipo Suzuki para obtener un compuesto de fórmula VI; un compuesto de fórmula VI se convierte en un compuesto de fórmula VII mediante bromación; un compuesto de fórmula VII se convierte en un compuesto de fórmula VIII en condiciones esencialmente básicas y un compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IX en condiciones estándar de amidación o de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I,



c) un compuesto de fórmula XII se somete a yodación para obtener un compuesto de fórmula XIII; un compuesto de fórmula XIII se convierte en un compuesto de fórmula XIV mediante tratamiento con una base y un electrófilo; un compuesto de fórmula XIV se convierte en un compuesto de fórmula XV mediante reducción; un compuesto de fórmula XV se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IV a temperatura elevada para obtener un compuesto de fórmula XVI; un compuesto de fórmula XVI se convierte en condiciones catalíticas en un compuesto de fórmula XVII; un compuesto de fórmula XVII se convierte en un compuesto de fórmula VIII en condiciones básicas y un compuesto de fórmula VIII se hace reaccionar con un compuesto de fórmula IX en condiciones estándar de amidación o de formación de carbamida para obtener un compuesto de fórmula I,



d) la base de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con un ácido, o

5

e) un ácido de un compuesto de fórmula I se convierte en una de sus sales mediante el tratamiento con una base.

8. Preparado farmacéutico que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

10

9. Preparado farmacéutico según la reivindicación 8 que comprende excipientes y/o adyuvantes adicionales.

10. Preparado farmacéutico según la reclamación 8 que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones y al menos un principio activo adicional de medicamento.
- 5 11. Proceso para la preparación de un preparado farmacéutico, caracterizado porque un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, se transforman en una forma farmacéutica adecuada junto con al menos un excipiente o adyuvante sólido, líquido o semilíquido.
- 10 12. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos.
- 15 13. Medicamento que comprende al menos un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y/o una de sus sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de estados fisiológicos y/o fisiopatológicos seleccionados a partir del grupo compuesto por enfermedades y trastornos hiperproliferativos e infecciosos.
- 20 14. Medicamento para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o trastorno hiperproliferativo es cáncer.
- 25 15. Medicamento para su uso según la reivindicación 14, en el que el cáncer se selecciona a partir del grupo compuesto por leucemia linfocítica aguda y crónica, leucemia granulocítica aguda, cáncer de corteza suprarrenal, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, hiperplasia de cuello uterino, cáncer de cuello uterino, cáncer coriónico, leucemia granulocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, trombocitosis esencial, carcinoma genitourinario, glioma, glioblastoma, leucemia de células pilosas, carcinoma de cabeza y cuello, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinoma pulmonar, linfoma, carcinoma carcinoide maligno, hipercalcemia maligna, melanoma maligno, insulinooma pancreático maligno, carcinoma medular de tiroides, melanoma, mieloma múltiple, micosis fungoide, leucemia mieloide y linfocítica, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, 30 cáncer pulmonar no microcítico, sarcoma osteogénico, carcinoma de ovario, carcinoma de páncreas, policitemia vera, carcinoma cerebral primario, macroglobulinemia primaria, cáncer de próstata, cáncer de células renales, rhabdomyosarcoma, cáncer de piel, cáncer pulmonar microcítico, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, 35 cáncer de testículo, cáncer de tiroides y tumor de Wilms.
- 40 16. Medicamento para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o trastorno hiperproliferativo se selecciona a partir del grupo compuesto por degeneración macular relacionada con la edad, enfermedad de Crohn, cirrosis, enfermedades relacionadas con inflamación crónica, retinopatía diabética proliferativa, vitreorretinopatía proliferativa, retinopatía del prematuro, granulomatosis, hiperproliferación inmunitaria asociada con trasplante de órgano o tejido y enfermedad o trastorno inmunoproliferativo seleccionado a partir del grupo compuesto por enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), hiperproliferación vascular secundaria a hipoxia retiniana y vasculitis.
- 45 17. Medicamento para su uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o trastorno infeccioso se selecciona a partir del grupo compuesto por
    - 50 a) enfermedades infecciosas inducidas por virus, que están causadas por retrovirus, hepadnavirus, herpesvirus, flavivirus y/o adenovirus donde los retrovirus se seleccionan entre lentivirus u oncorretrovirus, donde el lentivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VIH-1, VIH-2, VIF, VIB, VIS, VIHS, VAEC, VMV y VAIE, y el oncorretrovirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HTLV-I, HTLV-II y VLB, el hepadnavirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHB, GSHV y WHV, el herpesvirus se selecciona a partir del grupo compuesto por VHS I, VHS II, EBV, VZV, HCMV o VHH 8 y el flavivirus se selecciona a partir del grupo compuesto por HCV, virus del Nilo Occidental y de la fiebre amarilla,
    - 55 b) enfermedades infecciosas bacterianas causadas por bacterias Gram-positivas donde las bacterias Gram-positivas se seleccionan a partir del grupo compuesto por estafilococos susceptibles y resistentes a meticilina (incluidos *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*,

- 5 *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saprophyticus* y estafilococos coagulasa negativos), *Staphylococcus aureus* de susceptibilidad intermedia a glucopéptidos (GISA), estreptococos susceptibles y resistentes a penicilina (incluidos *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus avium*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus lactis*, *Streptococcus sanguis* y estreptococos del grupo C (GCS), estreptococos del grupo G (GGS) y estreptococos viridans), enterococos (incluidas cepas susceptibles y resistentes a vancomicina como *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*), *Clostridium difficile*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium jeikeium*, *Chlamydia* spp. (incluida *C. pneumoniae*) y *Mycobacterium tuberculosis*,
- 10 c) enfermedades infecciosas bacterianas que están causadas por bacterias Gram-negativas donde las bacterias Gram-negativas se seleccionan a partir del grupo compuesto por el género *Enterobacteriaceae*, que incluye *Escherichia* spp. (incluida *Escherichia coli*), *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., el género *Pseudomonas* (incluida *P. aeruginosa*), *Moraxella* spp. (incluida
- 15 *M. catarrhalis*), *Haemophilus* spp. y *Neisseria* spp.,
- d) enfermedades infecciosas inducidas por parásitos intracelulares activos seleccionados a partir del grupo compuesto por el filo *Apicomplexa*, o *Sarcomastigophora* (incluidos *Trypanosoma*, *Plasmodia*, *Leishmania*, *Babesia* o *Theileria*), *Cryptosporidia*, *Sacrocytista*, *Amoebia*, *Coccidia* y *Trichomonadia*.
- 20 18. Set (kit) compuesto por envases independientes de
- e) una cantidad eficaz de un compuesto según una o más de las reivindicaciones 1 a 6 y/o las sales, derivados, solvatos y estereoisómeros fisiológicamente aceptables del mismo, incluidas sus mezclas en todas la proporciones, y
- f) una cantidad eficaz de un compuesto activo adicional de un medicamento.