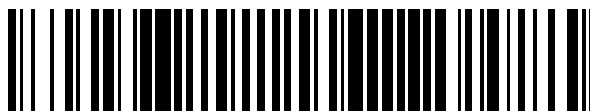


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 557**

51 Int. Cl.:

C07D 277/82 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2008 E 08794970 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2013 EP 2183232**

54 Título: **Moduladores de PI3 cinasas y métodos de uso**

30 Prioridad:

02.08.2007 US 963263 P

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

22.04.2013

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS CA 91320, US**

72 Inventor/es:

**BOOKER, SHON;
D'ANGELO, NOEL;
D'AMICO, DERIN C.;
KIM, TAE-SEONG;
LIU, LONGBIN;
MEAGHER, KRISTIN;
NORMAN, MARK H.;
PANTER, KATHLEEN;
SCHENKEL, LAURIE B.;
SMITH, ADRIAN L.;
TAMAYO, NURIA A.;
WHITTINGTON, DOUGLAS A.;
XI, NING y
YANG, KEVIN**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 401 557 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

Moduladores de PI3 cinasas y métodos de uso

Campo de la invención

5 La invención se refiere en general al campo de los agentes farmacéuticos y, específicamente a compuestos, productos intermedios y composiciones farmacéuticas que pueden modular la actividad fosfoinositida 3-cinasa (PI3K) y útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por PI3K, tal como cáncer.

Antecedentes de la invención

10 Las PI3 cinasas son una familia de cinasas lipídicas que se ha encontrado que desempeñan un papel clave en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo proliferación, supervivencia, metabolismo de hidratos de carbono y motilidad. Pruebas recientes sugieren que algunos miembros de la familia de las PI3K tienen un papel importante en el cáncer. Por ejemplo, la nueva prueba para determinar la especialización funcional de isoformas de PI3K ha sugerido que inhibidores selectivos de isoforma pueden resultar ser fármacos útiles contra el cáncer. (Endocrine-Related Cancer, Stein, R. C, Soc. For Endocrinology, (2001) 8, 237-248.)

15 Se considera que las PI3K tienen un papel importante en la transducción de señales intracelulares en estado sano y en caso de enfermedad. En particular, las PI3K generan y transmiten señales que tienen un papel importante en cáncer. Las PI3K se expresan de manera ubicua, se activan mediante una alta proporción de receptores de superficie celular, especialmente aquéllos unidos a tirosina cinasas e influyen sobre una variedad de acontecimientos y funciones celulares. Aunque es probable que alguna actividad PI3K sea esencial para la salud celular, las PI3K son un grupo de enzimas bastante diverso para las que hay cada vez más pruebas de
20 especialización funcional. Esto abre la posibilidad de desarrollar inhibidores selectivos de isoforma que podrían usarse para tratar cáncer con toxicidad limitada.

25 La actividad enzimática primaria de la PI3K es la fosforilación de lípidos de inositol (fosfoinositidas) en la posición 3 del grupo de cabeza de inositol. Las PI3 cinasas catalizan la adición del fosfato a la posición 3'-OH del anillo de inositol de lípidos de inositol generando monofosfato de fosfatidilinositol, difosfato de fosfatidilinositol y trifosfato de fosfatidilinositol (Whitman *et al*, 1988, Stephens *et al* 1989 y 1991).

30 Hay un total de ocho PI3K de mamífero, que se han dividido en tres clases principales basándose en la homología de secuencia, preferencia de sustrato *in vitro* y método de activación y regulación. Las enzimas de una primera clase tienen una amplia especificidad de sustrato y fosforilan PtdIns, PtdIns(4)P y PtdIns(4,5)P₂. Las PI3K de clase I incluyen p110 α , p110 β , p110 δ y p110 γ de mamífero. (Hiles *et al*, 1192; Hu *et al*, 1993; Stephens *et al*, 1994; Stoyanov *et al*, 1995). Miembros diferentes de la familia de PI3K generan productos lipídicos diferentes. Hasta la fecha, se han identificado *in vivo* cuatro lípidos de inositol 3-fosforilados. Estos lípidos están unidos mediante proteínas que contienen el módulo de reconocimiento de lípido apropiado y que actúan para transmitir la señal de PI3K hacia adelante.

35 La forma más familiar de PI3K es el heterodímero PI3K α , que consiste en una subunidad catalítica de 110 kDa y una subunidad reguladora/adaptadora de 85 kDa, p85 α . (Endocrine-Related Cancer (2001) 8, 237-248).

40 La subunidad catalítica contiene un dominio de cinasa que usa ATP para fosforilar PtdIns, PtdIns4P y PtdIns(4,5)P₂. El producto principal de las PI3K de clase I es PtdIns(3,4,5)P₃, o PIP₃, que se requiere para la traslocación de proteína cinasa B (PKB, AKT1) a la membrana celular en la que se fosforila y activa mediante cinasas que actúan anteriormente. PTEN, un supresor de tumor, desfosforila PIP₃. El efecto de PTEN sobre la muerte celular está mediado a través de la ruta de PI3K/AKT1.

45 Se ha implicado la PI3K α en el control de los procesos de reorganización del citoesqueleto, apoptosis, tráfico vesicular y diferenciación y proliferación. El aumento del número de copias y la expresión del gen p110alfa (PIK3CA) está asociado con un número de neoplasias tales como cáncer de ovario (Campbell *et al.*, Cancer Res 2004, 64, 7678-7681; Levine *et al.*, Clin Cancer Res 2005, 11, 2875-2878; Wang *et al.*, Hum Mutat 2005, 25, 322; Lee *et al.*, Gynecol Oncol 2005, 97, 26-34), cáncer de cuello uterino, cáncer de mama (Bachman, *et al.* Cancer Biol Ther 2004, 3, 112-115; Levine, *et al.*, citado anteriormente; Li *et al.*, Breast Cancer Res Treat 2006, 96, 91-95; Saal *et al.*, Cancer Res 2005, 65, 2554-2559; Samuels y Velculescu, Cell Cycle 2004, 3, 1221-1224), cáncer colorrectal (Samuels, *et al.* Science 2004, 304, 554; Velho *et al.* Eur J Cancer 2005, 41, 1649-1654), cáncer de endometrio (Oda *et al.* Cancer Res. 2005, 65, 10669-10673), carcinomas gástricos (Byun *et al.*, Int J Cancer 2003, 104, 318-327; Li *et al.*, citado anteriormente; Velho *et al.*, citado anteriormente; Lee *et al.*, Oncogene 2005, 24, 1477-1480), carcinoma hepatocelular (Lee *et al.*, ídem), cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas (Tang *et al.*, Lung Cancer 2006, 51, 181-191 ; Massion *et al.*, Am J Respir Crit Care Med 2004, 170 1088-1094), carcinoma de tiroides (Wu *et al.*, J Clin Endocrinol Metab 2005, 90, 4688-4693), leucemia mielógena aguda (LMA) (Sujobert *et al.*, Blood 1997, 106, 1063-1066), leucemia mielógena crónica (LMC) (Hickey y Cotter J Biol Chem 2006, 281, 2441-2450) y glioblastomas (Hartmann *et al.* Acta Neuropathol (Berl) 2005, 109, 639-642; Samuels *et al.*, citado anteriormente). En
55 vista del importante papel de la PI3K α en procesos biológicos y estados patológicos, son deseables los inhibidores de esta proteína cinasa.

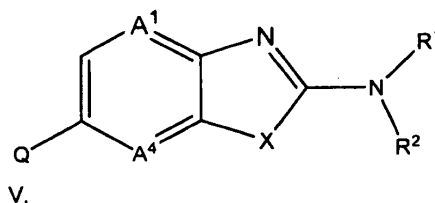
El documento WO 2004/007491 se refiere a azolidinona-vinil-derivados de benceno condensado sustituidos para la modulación, en particular la inhibición de la actividad de la función de PI3K, particularmente de PI3K γ . Los azolidinona-vinil-derivados de benceno condensado dados a conocer en este documento son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos autoinmunitarios y/o enfermedades inflamatorias, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, infecciones virales o bacterianas, enfermedades renales, agregación plaquetaria, cáncer, rechazo de injertos o lesiones pulmonares.

El documento WO 2006/040318 da a conocer el uso de inhibidores de PI3K γ , por ejemplo azolidinona-vinil-derivados de benceno condensado sustituidos, para el tratamiento de anemia.

Descripción de la invención

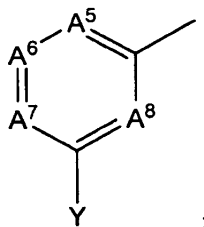
- 10 El objeto de la presente invención es proporcionar una clase de compuestos de heteroarilo bicíclico que contienen nitrógeno útiles para modular la actividad de PI3K α y, de ese modo, útiles para tratar estados y enfermedades mediados por PI3K α . Dicho objeto se soluciona mediante un compuesto de fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Dicho objeto se soluciona mediante un compuesto de fórmula V



un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

Q es



X es S;

- 20 A¹ es CH, N o C-halo;

A⁴ es CH, N o C-halo;

A⁵ es CR³ o N;

A⁶ es CR³ o N;

A⁷ es CR³ o N;

- 25 A⁸ es CR³ o N; siempre que no más de tres de A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ sean N;

cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, halo, -O-alquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo, -CN o -CF₃;

R¹ es H;

R² es H o C(O)R^{7a},

- 30 R^{7a} es alquilo C₁-C₆, -(CRR)_nNR^xR^y, -(CRR)_n-arilo, -(CRR)_n-heteroarilo, -(CRR)_nOR, -(CRR)_n-heterocicloalquilo, -(CRR)_nO-fenilo, -NR(CRR)_nR^xR^y o -S(O)₂R;

cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

cada R^x y R^y son independientemente hidrógeno, o alquilo C₁-C₆, o R^x y R^y, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados

independientemente de N, O o S;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

Y es -NRSO₂(CRR)_n-arilo,

-S-(CRR)_n-arilo,

5 -O-(CRR)_n-arilo,

-SO₂-arilo,

halo,

-(CRR)_nOH,

-NRSO₂-alquilo C₁-C₆,

10 -NRSO₂-heteroarilo,

-O-alquilo C₁-C₆,

-O-haloalquilo C₁-C₆

-O(CRR)_nCN

-O(CRR)_nO(CRR)_nO-alquilo C₁-C₆,

15 -S-alquilo C₁-C₆,

-O(CRR)_nNR^xR^y,

-O(CRR)_n-OR,

-O(CRR)_n-heteroarilo,

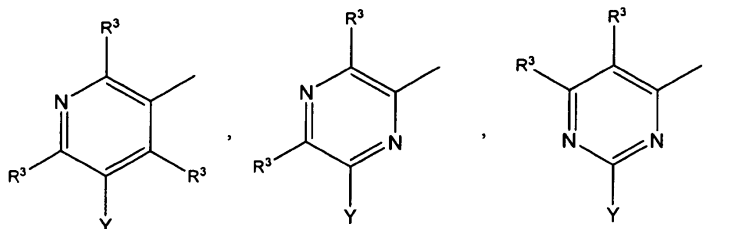
-OR o

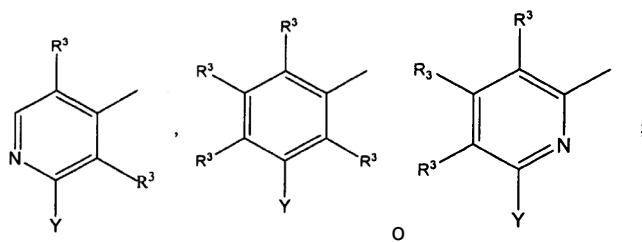
20 -(CRR)_n-arilo;

en los que el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -CN, -O-haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆.

25 En una realización de los compuestos de fórmula V, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, X es S; Y es -NRSO₂-fenilo; y R es H o CH₃, pudiendo estar el fenilo opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -CN, -haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆.

30 En una realización de los compuestos de fórmula V, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, Q es





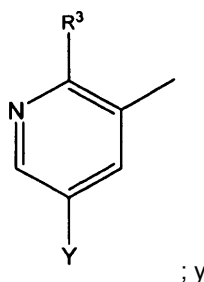
y cada R³ es independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -CN o -CF₃.

5 En una realización de los compuestos de fórmula V, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R¹ es H y R² es C(O)CH₃.

En una realización de los compuestos de fórmula V, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, A¹ es CH o C-halo.

10 En una realización de los compuestos de fórmula V, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, A⁴ es CH o N.

En una realización de los compuestos de fórmula V, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, Q es



15

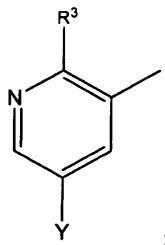
R³ es halo, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -CN o -CF₃.

En una realización de los compuestos de fórmula V, estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o bien por separado o bien en combinación con cualquiera de las realizaciones anteriores o posteriores, R¹ es H;

20 R² es C(O)CH₃;

A¹ y A⁴ son CH;

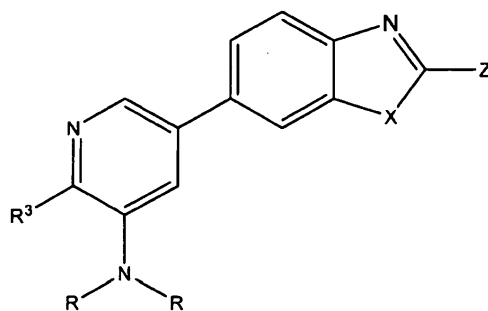
Q es



R³ es halo; e

25 Y es -NHSO₂-fenilo; pudiendo estar el fenilo opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -CN, -O-haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆.

En otra realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula VI



VI,

estereoisómeros, tautómeros, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

X es O o S;

Z es $-NR^1R^2$;

5 R^1 es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} o cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 es H, alquil $C_{1-6}-R^{7a}$, alquenil $C_{2-6}-R^{7a}$, alquinil $C_{2-6}-R^{7a}$, cicloalquil $C_{3-6}-R^{7a}$, $C(O)R^{7a}$, $C(=O)NHR^{7a}$, $COOR^{7a}$, $S(O)_2R^{7a}$ o un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros parcial o completamente saturado o completamente insaturado formado por átomos de carbono y que incluye 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el alquil $C_{1-6}-R^{7a}$, alquenil $C_{2-6}-R^{7a}$, alquinil $C_{2-6}-R^{7a}$ y cicloalquil $C_{3-6}-R^{7a}$ está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R^9 , o R^1 y R^2 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

15 cada R^{7a} independientemente, es H, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-8} , NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$ o $NR^9S(O)_2R^9$, estando cada uno de alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} y cicloalquenilo C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^8 , R^9 , NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$ o $NR^9S(O)_2R^9$;

20 R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillos por átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando cada anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

25 cada R^9 , independientemente, es H, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CN, OH, alquilo C_{1-8} , -O-alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} -NH-alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} , oxo, acetilo, bencilo o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillos por átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de dicho alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{2-8} y anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo;

30 cada R^3 es independientemente $-(CR^qR^q)_n$ -alquilo C_{1-6} , halo, alquilo C_{1-6} , -CN, $-CF_3$, $-O(CR^qR^q)_nNR^qR^q$, $-NR^q(CR^qR^q)_n$ -arilo;

35 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada R^q es independientemente H o alquilo C_{1-6} ; y

cada R es independientemente H, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo o R y R, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene el átomo de nitrógeno y uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, N o S; y

40 cada grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, -CN, -O-haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $C(O)$ -alquilo C_{1-6} .

También se proporcionan por la presente invención, o bien de manera colectiva, independientemente o bien en grupos, los compuestos:

- N-(6-(2-(3-(3-piridinil)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-piridinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-fenilpropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-metoxipropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(1-metiletoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2-feniletoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(2-(3-dimetilamino)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2-dimetilamino)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-morfolino)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-(2-(2-morfolino)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-fluorobencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(6-(2-bencil-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-fenilpropil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2-feniletil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-piridinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(2-(2-(3-piridinil)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(bencil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(fenilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(6-quinolinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(2-(2-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(1H-indol-5-ilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(1-metil-4-piperidinil)metoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-metoxi-2-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(2-(2-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(4-(4-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-pirimidinil)sulfanil)fenil)acetamida;
- N-(6-(2-(2-terc-butilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(1-metil-4-piperidinil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-(2-(3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(2-fenoxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-((4-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((2-metilbencil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((4-metoxibencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((4-fluorobencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((3-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(2,2-dimetilpropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((1R)-1-feniletoksi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(3-(4-piridinil)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 6-(2-((3-fenilpropil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
 N-(6-(2-((3-metoxipropil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((2-metoxietil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 6-(2-((2-metoxietil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
 N-(6-(2-(bencilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(6-(2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-metoxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(dimetilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(hidroxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-morfolinil)acetamida;
- 20 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 1-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilurea;
 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)propanamida;
 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)benzamida;
 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~,N~2~-dimetilglicinamida;
- 25 N-(6-(2-((4-metoxifenil)sulfonil)-1,3-tiazol-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((4-metoxifenil)sulfanil)-1,3-tiazol-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((2-fluorofenil)sulfonil)-1,3-tiazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(fenilsulfonil)-1,3-tiazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-(fenilsulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(6-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-((3-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-((3-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-((2-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-piridinil)bencenosulfonamida;
 N-(6-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida;
 N-(6-(6-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(6-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-(metil(fenilsulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((fenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 5 N-(6-(2-(((3-piridinilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 10 N-(6-(2-(((4-etilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((3-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(4-((4-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-pirimidinil)sulfamoil)fenil)acetamida;
 N-(6-(2-(((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 15 N-(6-(2-(etil((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(metil(fenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(metil((3-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 20 N-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(7-(4-metoxifenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(7-(3-metoxifenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((4-fluorofenil)sulfonil)-1,3-tiazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(2-oxo-2,3-dihidro-4,6'-bi-1,3-benzotiazol-2'-il)acetamida;
 25 N-(6-(1H-indazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((1-metil-1-feniletil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(3-idroxiopropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(4-idroxiibutoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 30 N-(6-(2-(2-idroxi-etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((4-metilbencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((3-metilbencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((3-metoxibencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 35 N-(6-(2-((3-fluorofenil)sulfonil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-metil-5-((fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(5-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-metil-5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(4-fluoro-6-(5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-acetilfenil)sulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(6-((2-fluorofenil)sulfonil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2,4-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2,5-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(dimetilamino)-6-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3,4-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2,6-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((2-fluorofenil)sulfanil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(4-fluoro-6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((4-metoxifenil)sulfanil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-bromofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(benciloxi)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(5-(3-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)fenil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(4-fluoro-6-(6-((2-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-bromofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(2-piridinil)acetamida;
- N-(6-(5-amino-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(4-fluoro-6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida;
- N-(6-(6-metoxi-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(5-(3-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)fenil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(4-fluoro-6-(6-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3,5-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(6-cloro-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-((2S)-tetrahidro-2-furanil)acetamida;
- N-(6-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-(1-metiletil)fenil)sulfonil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-(6-(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2,5-dimetoxifenil)sulfonil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
- 15 (6-(5-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo;
- (6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
- (6-(5-(bencilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo;
- (6-(5-(bencil(metilsulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo;
- 20 N-(6-(6-cloro-5-(ciclohexilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-hidroxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((3,5-diclorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(6-cloro-5-(((3,5-difluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(propilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(butilsulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((1-metiletil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-clorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(6-cloro-5-(fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((3-clorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(6-cloro-5-(2-tiofenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(3-tiofenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(bencilsulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(6-cloro-5-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonyl)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 5 N-(6-(6-cloro-5-(((5-cloro-2-tiofenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3-fluorofenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3,4-diclorofenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-((fenilsulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(6-(2-(((4-fluorofenil)sulfonyl)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil(6-quinolinilsulfonyl)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-terc-butilfenil)sulfonyl)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil(2-tiofenilsulfonyl)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil(1-naftalenilsulfonyl)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(2-(((5-isoquinolinilsulfonyl)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil(3-tiofenilsulfonyl)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((3,4-dimetilfenil)sulfonyl)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonyl)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((2,4-dimetilfenil)sulfonyl)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(2-(metil((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil(2-naftalenilsulfonyl)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil((4-metilfenil)sulfonyl)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-metilfenil)sulfonyl)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(5-(metil((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonyl)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-clorofenil)sulfonyl)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3,4-diclorofenil)sulfonyl)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3,4-difluorofenil)sulfonyl)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonyl)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(metil(fenilsulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(metil((3-metilfenil)sulfonyl)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(6-(((2-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-(terc-butilamino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(5-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 5 N-(6-(5-(2-(4-morfolinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(1-metil-2-(4-morfolinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(2-(1-piperidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(2-(1-azepanil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 10 N-(6-(6-cloro-5-(tetrahidro-3-furaniloxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(1-metiletoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-((3S)-tetrahidro-3-furaniloxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-bromo-5-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 15 N-(6-(6-cloro-5-etoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(4-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-etoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 20 N-(6-(6-metoxi-4-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(4-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-4-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(difluorometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(4-(difluorometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 25 N-(6-(6-(difluorometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-(difluorometoxi)-4-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(4-(hidroximetil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(2-(3-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 30 N-(6-(5-(2-(3,3-difluoro-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(2-(3-fluoro-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero A);
 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero B);
 35 N-(6-(5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(3-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)fenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-((2R)-2-(2-metilfenil)-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(1-piperidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(2-piridinilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(1-piperidinilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(2-((2R)-2-fenil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-ciano-5-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-amino-6-ciano-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 (6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo;
- 10 N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenoxiacetamida;
 1-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-(4-morfolinil)etil)urea;
 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
 N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~,N~2-dimetilglicinamida;
- 15 N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)metanosulfonamida;
 (5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)imidodicarbonato de di-terc-butilo;
 N-(6-(5-(cianometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-fluoro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(1-cianoetoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(2-cloro-5-(1-cianoetoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-((2R)-5-oxo-2-pirrolidinil)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-((1-aminociclopropil)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(5-hidroxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(2-((5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)oxi)etil)-2-metoxiacetamida;
 N-(6-(6-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-hidroxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 acetato de 5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinilo;
 N-(6-(6-cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida;
 N-(2-cloro-5-(2-((1-metiletil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida;
 N-(2-cloro-5-(2-((ciclohexilmetil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida;
- 35 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida;
 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;

- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida;
 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2,4-difluorobencenosulfonamida;
 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida;
 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida;
 5 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
 6-(5-(terc-butilamino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
 N-(6-(6-cloro-5-((1-piperidinilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-6-metilbencenosulfonamida;
 10 2,6-dicloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)bencenosulfonamida;
 N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida;
 4-acetil-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)bencenosulfonamida;
 N-(1-(4-((2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)sulfamoil)fenil)-1-metiletil)acetamida;
 N-(1-(4-((5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)sulfamoil)fenil)-1-metiletil)acetamida;
 15 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencenosulfonamida;
 4-acetil-N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)bencenosulfonamida.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 20 En aún otra realización, la presente invención se refiere al uso de los compuestos anteriores para el tratamiento de melanoma, un tumor sólido, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, cáncer rectal, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides o una combinación de los mismos.

- 25 Además, la presente invención se refiere al uso de los compuestos anteriores para la preparación de un medicamento para el tratamiento de melanoma, un tumor sólido, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, cáncer rectal, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides o una combinación de los mismos.

- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores, en los que administrar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto al sujeto comprende administrar el compuesto en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos para la terapia contra el cáncer.

- 35 En aún otra realización, la presente invención se refiere al uso de los compuestos anteriores para el tratamiento de melanoma, un tumor sólido, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, cáncer rectal, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides o una combinación de los mismos, en el que administrar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto al sujeto comprende administrar el
 40 compuesto en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos para la terapia contra el cáncer.

Definiciones

- 45 El término "que comprende" pretende ser abierto, incluyendo el/los componente(s) indicado(s), pero sin excluir otros elementos.

El término "H" indica un único átomo de hidrógeno. Este radical puede unirse, por ejemplo, a un átomo de oxígeno para formar un radical hidroxilo.

El término “alquilo $C_{\alpha-\beta}$ ” o “alquilo $C_{\alpha}-C_{\beta}$ ”, cuando se usa o bien solo o bien dentro de otros términos tales como “haloalquilo” y “alquilamino”, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada (“alquilo”) que tiene un intervalo especificado (de α a β) de átomos de carbono (tal como C_1-C_{10}). El término “alquilo inferior” significa que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de radicales “alquilo inferior” incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo y similares. El término “alquilenilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa radicales alquilo divalentes tales como metilenilo y etilenilo.

El término “alquenilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. La cadena hidrocarbonada puede tener desde dos hasta diez átomos de carbono. El término “alquenilo inferior” significa radicales que tienen de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos de alquenilo inferior incluyen, sin limitación, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los términos “alquenilo” y “alquenilo inferior” abarcan radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”, como apreciarán los expertos habituales en la técnica.

El término “alquinilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa cadenas hidrocarbonadas lineales o ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que tienen de dos a diez átomos de carbono. El término “alquinilo inferior” significa cadenas hidrocarbonadas que tienen de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo inferior incluyen, sin limitación, etinilo, propinilo (propargilo), butinilo y similares.

El término “alcoxilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa cadenas hidrocarbonadas que contienen oxígeno lineales o ramificadas, que tienen cada una partes alquilo de uno o más átomos de carbono. Por ejemplo, el término incluye radicales tanto -OR como -ROR en los que R es un grupo alquilo. El término “alcoxilo inferior” significa cadenas hidrocarbonadas que contienen oxígeno que tienen de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de alcoxilo inferior incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, terc-butoxilo y dimetil éter. Los radicales alcoxilo pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más átomos halo, tal como fluoro, cloro o bromo, para proporcionar radicales “haloalcoxilo”. Los ejemplos de tales radicales incluyen fluorometoxilo, clorometoxilo, trifluorometoxilo, trifluoroetoxilo, fluoroetoxilo y fluoropropoxilo.

El término “arilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto carbocíclico aromático (completamente insaturado) que contiene uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. No es necesario que cada anillo de un sistema de anillos de “arilo” sea aromático, y el/los anillo(s) condensado(s) con el anillo aromático puede(n) ser parcial o completamente insaturado(s) e incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Sin embargo, el punto de unión de un grupo arilo al grupo en cuestión estará en el anillo aromático. Por tanto, el término “arilo” abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, indenilo, tetrahidronaftilo, dihidrobenzafuranilo, antraceno, indanilo, benzodioxazinilo y similares. El grupo “arilo” puede estar sustituido, tal como con de 1 a 5 sustituyentes incluyendo alquilo inferior, hidroxilo, halo, haloalquilo, nitro, ciano, alcoxilo y alquilamino inferior, y similares. Un fenilo sustituido con -O-CH₂-O- o -O-CH₂-CH₂-O- forma un sustituyente arilbenzodioxolilo.

El término “carbocíclico”, también denominado en el presente documento “cicloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo completamente saturado formado a partir de átomos de carbono y que contiene uno (“monocíclico”), dos (“bicíclico”) o incluso tres (“trícíclico”) anillos unidos entre sí de manera condensada. Los ejemplos de radicales carbocíclicos saturados incluyen grupos monocíclicos saturados de 3 a 6 miembros tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

Los términos “anillo” y “sistema de anillos” hacen referencia a un anillo que comprende el número definido de átomos, siendo los átomos carbono o, si se indica, un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre. El propio anillo, así como cualquiera de los sustituyentes en el mismo, puede estar unido en cualquier átomo que permita que se forme un compuesto estable.

El término “cicloalquenilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un cicloalquilo parcialmente saturado que contiene uno, dos o incluso tres anillos en una estructura que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono en la estructura. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen anillos C_3-C_6 , tal como compuestos que incluyen, sin limitación, ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno y ciclohexeno. El término también incluye grupos carbocíclicos que tienen dos o más dobles enlaces carbono-carbono tal como compuestos de “cicloalquildienilo”. Los ejemplos de grupos cicloalquildienilo incluyen, sin limitación, ciclopentadieno y cicloheptadieno.

El término “halo”, cuando se usa solo o en combinación, significa halógenos tal como átomos de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo”, cuando se usa solo o en combinación, significa un radical alquilo que tiene uno o más de los átomos de hidrógenos de la cadena hidrocarbonada sustituidos por un átomo de halógeno. Por tanto, el término incluye radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo tales como un perhaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un único átomo de halógeno de yodo, bromo, cloro o flúor dentro del radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo,

diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Perfluoroalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a radicales alquilo que tienen todos los átomos de hidrógenos reemplazados por átomos de flúor. Los ejemplos incluyen trifluorometilo y pentafluoroetilo.

5 El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, o bien solo o bien en combinación, significa un resto de anillo aromático formado a partir de átomos de carbono y que tiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El resto de anillo o sistema de anillos puede contener uno ("monocíclico"), dos ("bicíclico") o incluso tres ("tricíclico") anillos en el que tales anillos están unidos entre sí de manera condensada. No es necesario que cada anillo de un sistema de anillos de "heteroarilo" sea aromático, y el/los anillo(s) condensado(s) al mismo (al anillo heteroaromático) puede(n) estar parcial o completamente saturado(s) y opcionalmente incluir uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Sin embargo, el punto de unión de un grupo heteroarilo al grupo en cuestión estará en el anillo aromático. El término "heteroarilo" no incluye anillos que tienen miembros de anillo de -O-O-, -O-S- o -S-S-.

15 Los ejemplos de radicales heteroarilo insaturados, incluyen grupos heteromonocíclico insaturados de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, que incluyen por ejemplo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo [por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo] y tetrazol; grupos heterobocíclico insaturados de 7 a 10 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, que incluyen por ejemplo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, aza-quinazolinilo, y similares; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, 2-furilo, 3-furilo, benzofurilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo, benzotienilo, etc.; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo]; grupo heteromonocíclico insaturado de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo [por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo].

25 El término "heterociclo", cuando se usa solo o en combinación, significa un resto de anillo parcial o completamente saturado formado a partir de átomos de carbono y que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de N, O o S. El resto de anillo puede contener uno, dos o incluso tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos entre sí de manera condensada. El punto de unión de un heterociclo al grupo en cuestión estará en un anillo parcial o completamente saturado. Los ejemplos de radicales heterocíclicos saturados incluyen grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno [por ejemplo pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, piperazinilo]; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo morfolinilo]; grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, tiazolidinilo]. Los ejemplos de radicales heterocíclico parcialmente saturados incluyen dihidrotienilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo.

30 El término "heterociclo" también incluye radicales que están condensados con grupos arilo o grupos heteroarilo que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolinilo, isoindolinilo, indolizínilo, piridilo, pirimidilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo [por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo]; grupo heterocíclico condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno [por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo]; y grupo heterocíclico condensado saturado, parcialmente insaturado e insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno o azufre [por ejemplo benzofurilo, benzotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y dihidrobenzofurilo].

45 Los ejemplos de heterociclos incluyen, sin limitación, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tiazolidinilo, dihidrotienilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxanilo, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzofurilo, isocromanilo, cromanilo, 1,2-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolilo, 2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-3-aza-fluorenilo, 5,6,7-trihidro-1,2,4-triazolo[3,4-a]isoquinolilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazinilo, benzo[1,4]dioxanilo, 2,3-dihidro-1H-1λ¹-benzo[d]isotiazol-6-ilo, dihidropiranilo, dihidrofurilo y dihidrotiazolilo, y similares.

50 El término "alquilamino" incluye "N-alquilamino" en el que los radicales amino están sustituidos independientemente con un radical alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son los radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilamino inferior incluyen N-metilamino, y N-etilamino, N-propilamino, N-isopropilamino y similares.

55 El término "dialquilamino" incluye "N, N-dialquilamino" en el que los radicales amino están sustituidos independientemente con dos radicales alquilo. Radicales alquilamino preferidos son radicales "alquilamino inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono. Incluso más preferidos son los radicales alquilamino inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquilamino inferior incluyen N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, y similares.

60

El término “oxo”, ya se use solo o con otros términos, significa un radical carbonilo $-(C=O)-$.

El término “aminocarbonilo” indica un grupo amida de fórmula $-C(=O)NH_2$.

El término “alquiltio” abarca radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “alquiltio” es metiltio, $(CH_3S)-$.

- 5 El término “haloalquiltio” abarca radicales que contienen un radical haloalquilo, de uno a diez átomos de carbono, unido a un átomo de azufre divalente. Un ejemplo de “haloalquiltio” es trifluorometiltio.

10 El término “aminoalquilo” abarca radicales alquilo lineales o ramificados que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o más radicales amino. Los ejemplos de radicales aminoalquilo incluyen radicales “aminoalquilo inferior” que tienen de uno a seis átomos de carbono y uno o más radicales amino. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo y aminohexilo. Incluso más preferidos son los radicales aminoalquilo inferior que tienen de uno a tres átomos de carbono.

15 El término “alquilaminoalquilo” abarca radicales alquilo sustituidos con radicales alquilamino. Los ejemplos de radicales alquilaminoalquilo incluyen radicales “alquilaminoalquilo inferior” que tienen radicales alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalquilo adecuados pueden estar mono o dialquil-sustituidos, tal como N-metilaminometilo, N,N-dimetil-aminoetilo, N,N-dietilaminometilo y similares.

20 El término “alquilaminoalcoxilo” abarca radicales alcoxilo sustituidos con radicales alquilamino. Los ejemplos de radicales alquilaminoalcoxilo incluyen radicales “alquilaminoalcoxilo inferior” que tienen radicales alcoxilo de uno a seis átomos de carbono. Los radicales alquilaminoalcoxilo adecuados pueden estar mono o dialquil-sustituidos, tal como N-metilaminoetoxilo, N,N-dimetilaminoetoxilo, N,N-dietilaminoetoxilo y similares.

25 El término “farmacéuticamente aceptable” si se usa en referencia a un compuesto de fórmula V o VI pretende hacer referencia a una forma del compuesto que es aceptable para su uso o administración. Por ejemplo, una forma de sal, un solvato, un hidrato o forma derivada de un compuesto de la presente invención, que se ha aprobado para su uso en mamíferos, mediante ingestión oral u otras vía de administración, por un organismo del gobierno o agencia reguladora, tal como la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, es farmacéuticamente aceptable.

30 Las formas de sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de base libre se incluyen en los compuestos de fórmulas V y VI. El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye las sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. Como apreciarán los expertos habituales en la técnica, pueden formarse sales a partir de asociaciones iónicas, interacciones carga-carga, enlace covalente, complejación, coordinación, etc. La naturaleza de la sal no es crítica, siempre que sea farmacéuticamente aceptable.

35 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de fórmulas V o VI pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. Ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico (HCl), bromhídrico (HBr), yodhídrico (HI), fluorhídrico (HF), nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, arilalifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los cuales incluyen, sin limitación, ácido fórmico, acético, adípico, butírico, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, etanodisulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, canfórico, canforsulfónico, diglucónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfónico, glucoheptanoico, glicerofosfónico, heptanoico, hexanoico, 2-hidroxi-etanosulfónico, nicotínico, 2-naftalensulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, persulfúrico, 2-fenilpropiónico, pícrico, piválico, propiónico, succínico, tiocianico, trifluoroacético (TFA), undecanoico, esteárico, algénico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico.

45 Otros ejemplos incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como sodio, potasio, calcio o magnesio, o con bases orgánicas.

50 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptable adecuadas de compuestos de fórmulas V o VI incluyen sales metálicas, tal como sales preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc, o sales preparadas a partir de bases orgánicas que incluyen, sin limitación, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas cíclicas, tales como cafeína, arginina, dietilamina, N-etilpiperidina, histidina, glucamina, isopropilamina, lisina, morfina, N-etilmorfina, piperazina, piperidina, trietilamina, disopropiletilamina y trimetilamina.

55 Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo,

laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros, obteniéndose de ese modo productos dispersables o solubles en agua o aceite.

5 Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir del compuesto correspondiente de la invención haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto de fórmula V o VI. Pueden encontrarse ejemplos de tales sales en Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66: 1 (1977). Pueden usarse métodos convencionales para formar las sales. Por ejemplo, puede prepararse una sal de fosfato de un compuesto de la invención combinando la base libre del compuesto deseado en un disolvente, o combinación de disolventes, deseado, con ácido fosfórico en una cantidad estequiométrica deseada, a una temperatura deseada, normalmente con calor (dependiendo del punto de ebullición del disolvente). La sal puede precipitarse tras el enfriamiento (lento o rápido) y puede cristalizar (es decir, si es de naturaleza cristalina), tal como apreciarán los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, también se contemplan en el presente documento las formas de hemi-, mono-, di-, tri- y poli-

10 sal de los compuestos de la presente invención.

De manera similar, también se contemplan en el presente documento las formas hemi-, mono-, di-, tri- y polihidratadas y las formas solvatadas de los compuestos de fórmulas V y VI.

15 El/los compuesto(s) de fórmulas V o VI puede(n) usarse para tratar un sujeto mediante la administración del/de los compuesto(s) como composición farmacéutica. Con este fin, el/los compuesto(s) puede(n) combinarse con uno o más portadores, diluyentes o adyuvantes para formar una composición adecuada, que se describe con más detalle en el presente documento.

20 El término “excipiente”, tal como se usa en el presente documento, indica cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro componente adecuado, farmacéuticamente aceptable, distinto del principio activo farmacéutico (API), que normalmente se incluye con fines de formulación y/o administración.

“Diluyente” y “adyuvante” se definen a continuación en el presente documento.

25 Los términos “tratar”, “tratando”, “tratamiento” y “terapia” tal como se usan en el presente documento hacen referencia a terapia, que incluye sin limitación, terapia curativa, terapia profiláctica y terapia preventiva. El tratamiento profiláctico constituye generalmente o bien la prevención de la aparición de trastornos en conjunto o bien el retardo de la aparición de una fase evidente desde el punto de vista preclínico de trastornos en individuos.

30 La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” pretende cuantificar la cantidad de cada compuesto o agente, que puede usarse para tratar el trastorno. Esta cantidad puede reducir la severidad y frecuencia de incidencia de tal trastorno. Por ejemplo, los agentes terapéuticos neoplásicos eficaces prolongan la supervivencia del paciente, inhiben el crecimiento celular de proliferación rápida asociado con la neoplasia, o efectúa una regresión de la neoplasia.

35 El término “grupos salientes” (“LG”) hace referencia en general a grupos que pueden desplazarse por un nucleófilo. Tales grupos salientes se conocen en la técnica. Los ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, haluros (por ejemplo, I, Br, F, Cl), sulfonatos (por ejemplo, mesilato), sulfuros (por ejemplo, SCH₃), N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, y similares. Los ejemplos de nucleófilos incluyen, pero no se limitan a, aminas, tioles, alcoholes, reactivos de Grignard, especies aniónicas (por ejemplo, alcóxidos, amidas, carbaniones) y similares.

40 Los términos “cáncer” y “canceroso” cuando se usan en el presente documento hacen referencia a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer incluyen, sin limitación, carcinoma, linfoma, sarcoma, blastoma y leucemia. Ejemplos más particulares de tales cánceres incluyen carcinoma de células escamosas, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, carcinoma de colon y cáncer de cabeza y cuello.

Procedimientos de síntesis generales

45 Los compuestos de fórmulas V o VI pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en los siguientes métodos esquemáticos 1-4 a modo de ejemplo, en los que los sustituyentes son tal como se definen en las fórmulas V o VI en el presente documento, excepto cuando se indique adicionalmente. Los métodos de síntesis descritos a continuación son simplemente a modo de ejemplo, y los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante rutas alternativas como apreciarán los expertos habituales en la técnica.

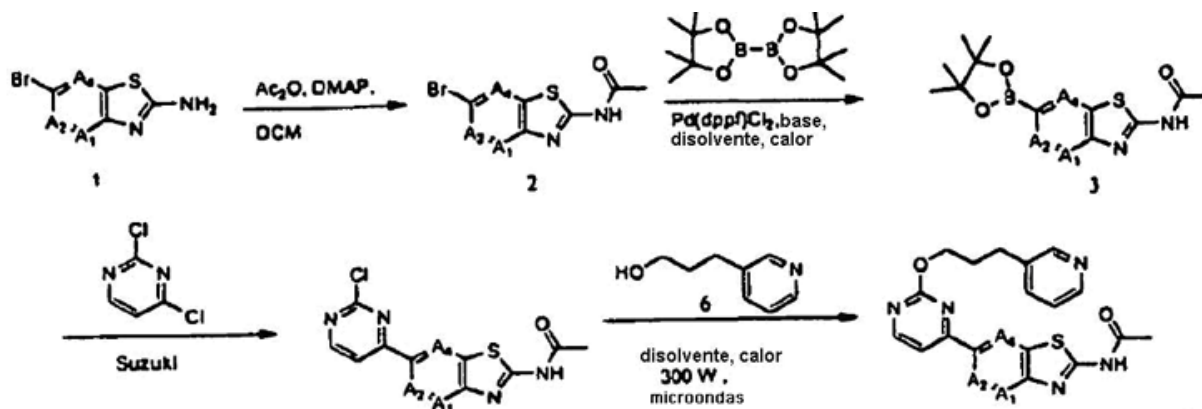
A continuación se encuentra una lista de abreviaturas usadas en la memoria descriptiva:

ACN	-	acetonitrilo
50 BSA	-	albúmina sérica bovina
Cs ₂ CO ₃	-	carbonato de cesio
CHCl ₃	-	cloroformo

	DCM	-	diclorometano, cloruro de metileno
	mCPBA	-	ácido metacloroperoxibenzoico
	DIBAL	-	hidruro de diisobutilaluminio
	DIC	-	1,3-diisopropilcarbodiimida
5	DIEA	-	diisopropiletilamina
	DME	-	dimetoxietano
	DMF	-	dimetilformamida
	DMSO	-	dimetilsulfóxido
	EDC	-	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
10	Et ₂ O	-	dietil éter
	EtOAc	-	acetato de etilo
	FBS	-	suero bovino fetal
	g	-	gramo
	h	-	hora
15	HATU	-	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HBr	-	ácido bromhídrico
	HCl	-	ácido clorhídrico
	HOBt	-	1-hidroxibenzotriazol hidratado
	HPLC	-	cromatografía de líquidos a alta presión
20	IPA	-	alcohol isopropílico
	K ₂ CO ₃	-	carbonato de potasio
	KI	-	yoduro de potasio
	MgSO ₄	-	sulfato de magnesio
	MeOH	-	metanol
25	NaBH ₄	-	borohidruro de sodio
	NaHCO ₃	-	bicarbonato de sodio
	NaOCH ₃	-	metóxido de sodio
	NaOH	-	hidróxido de sodio
	Na ₂ SO ₄	-	sulfato de sodio
30	PBS	-	solución salina tamponada con fosfato
	Pd/C	-	paladio sobre carbono
	Pd(PPh ₃) ₄	-	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)
	Pd(dppf)Cl ₂	-	cloruro de (1,1-bisdifenilfosfinoferroceno)paladio II
	Pd ₂ (dba) ₃	-	bis(dibencilidenacetona)paladio
35	POCl ₃	-	oxicloruro de fósforo
	PyBop	-	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tripirrolidino-fosfonio
	RBF	-	matraz de fondo redondo

	TA	-	temperatura ambiente
	TBTU	-	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TEA	-	triethylamina
	TFA	-	ácido trifluoroacético
5	THF	-	tetrahidrofurano

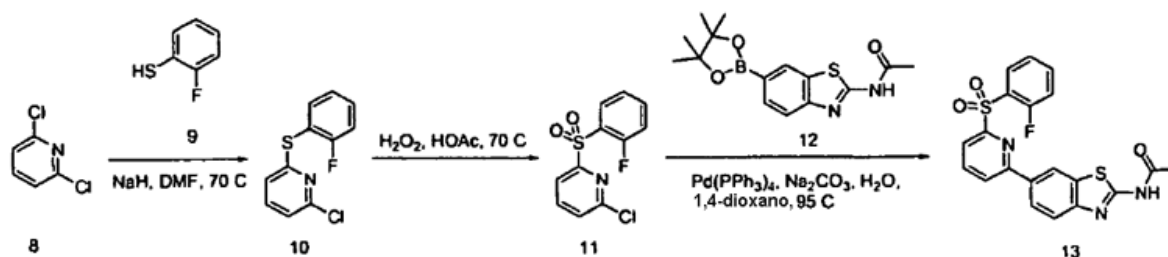
Esquema 1



Un método para preparar compuestos de fórmula 7 se describe en el esquema 1, en el que A_2 es CH. Tal como se muestra, un bromo-amino-tiazol 1 condensado sustituido de manera deseable puede acetilarse con anhídrido acético en presencia de una base adecuada, tal como dimetilaminopiridina (DMAP) en un disolvente adecuado, tal como DCM, como se muestra, para formar el aducto de acetilo 2. El bromuro del compuesto 2 puede convertirse entonces en el correspondiente boronato usando métodos convencionales conocidos, tal como el boronato cíclico mostrado en presencia de un catalizador de paladio, una base tal como acetato de potasio en un disolvente adecuado tal como DMSO para formar el correspondiente producto intermedio de ácido borónico 3. Puede requerirse o no calor para preparar de manera eficaz el producto intermedio 3. Puede hacerse reaccionar el producto intermedio 3 con un anillo R^5 sustituido con halógeno deseado o grupo Y en la fórmula II, tal como un anillo de pirimidina sustituido con cloro 4 como se muestra, en condiciones de Suzuki o similares a Suzuki adecuadas para proporcionar el correspondiente aducto sustituido con pirimidina 5. Se describen las condiciones de Suzuki a continuación en el presente documento. La funcionalidad del cloruro del compuesto 5 puede funcionalizarse adicionalmente según se desee. Por ejemplo, tal como se muestra anteriormente en el esquema 1, el cloruro puede desplazarse con un producto intermedio nucleofílico adecuado, tal como el alcohol 6 como se muestra en el esquema 1, en condiciones adecuadas tal como en piridina con calor de microondas-UV, para producir el compuesto 7 correspondiente. Otros nucleófilos adecuados incluyen sin limitación, nucleófilos de amino y azufre, como apreciarán los expertos habituales en la técnica.

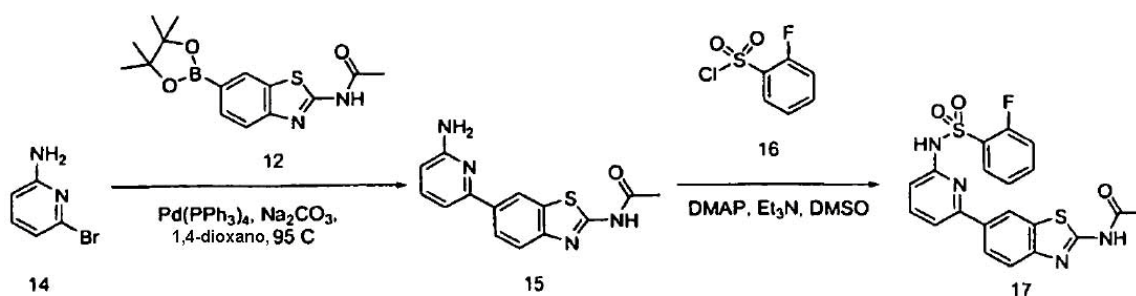
El método de Suzuki para formar el compuesto 5 es una reacción que usa un reactivo de borano, tal como un producto intermedio de dioxaborolano (no mostrado) o un ácido borónico 3 y un reactivo que contiene grupo saliente adecuado, tal como el compuesto halo-sustituido 4. Como apreciará un experto habitual en la técnica, las reacciones de Suzuki también usan paladio como catalizador, en presencia de una base adecuada, tal como una base de carbonato, bicarbonato o una base de acetato, en un disolvente adecuado, tal como tolueno, acetonitrilo, DMF o una combinación de disolventes orgánico-acuoso (tal como dioxanos/agua) o un sistema bifásico de disolventes (tales como tolueno/ NaCO_3 ac.). Los reactivos de paladio adecuados incluyen $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ o $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Cuando LG es un haluro, el haluro puede ser un yoduro, un bromuro o incluso a cloruro (los anillos de cloropiridilo o cloropicolinilo B experimentan reacciones de Suzuki en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$). Además, un producto intermedio de halo correspondiente, la parte de anillo C-D o la parte de anillo B-A, pueden convertirse en el borano, tal como el dioxaborolano como se describe en el esquema 6. Otros LG también son adecuados. Por ejemplo, se sabe que los acoplamientos de Suzuki se producen con un sulfonato, tal como trifluorometanosulfonato, como grupo saliente.

Esquema 2 (método D)



El esquema 2 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula 13. Tal como se muestra, puede hacerse reaccionar una dicloropiridina 8 con un tiofenol sustituido adecuado 9 en presencia de una base adecuada que puede desprotonar el protón de tior, tal como NaH para producir el correspondiente aducto de tioéter 10. El sulfuro puede oxidarse para dar la correspondiente sulfona 11 usando métodos convencionales conocidos, tal como con peróxido como se muestra, en presencia de condiciones adecuadas, tal como HOAc como se muestra en el esquema 2. La correspondiente cloropiridilsulfona 11 puede hacerse reaccionar entonces con un ácido borónico deseado, tal como el producto intermedio 12 mostrado anteriormente, en una reacción de tipo Suzuki (véase el esquema 1) para producir el correspondiente compuesto deseado de fórmula 13. Obsérvese que el método descrito en el esquema 2 para preparar el compuesto específico 13 es un método a modo de ejemplo y meramente representativo de un método que puede utilizarse para preparar compuestos de la presente invención.

Esquema 3 (método E)



El esquema 3 ilustra un método para preparar compuestos de fórmula 17. Tal como se muestra, una bromoaminopiridina 14 puede hacerse reaccionar con un ácido borónico sustituido de manera adecuada 12 en presencia de condiciones de Suzuki convencionales para producir el correspondiente aducto de aminopiridilbenzotiazol 15. El grupo amino libre del compuesto 15 puede funcionalizarse mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo 16 para producir la correspondiente sulfonamida 17 usando métodos convencionales conocidos, como se muestra en el esquema 3. Obsérvese que el método descrito en el esquema 3 para preparar el compuesto específico 17 es un método a modo de ejemplo y meramente representativo de un método que puede utilizarse para preparar compuestos de la presente invención.

De manera similar, los grupos R^7 pueden ser grupos unidos a amida, grupos unidos a urea y otros, tal como se define en el presente documento. Las amidas pueden obtenerse a partir del cloruro u otros precursores de LG (no mostrados). El LG puede desplazarse mediante un nucleófilo de carbono y entonces oxidarse hasta dar el correspondiente ácido carboxílico. El grupo funcional ácido puede activarse con grupos activadores conocidos, tales como un cloruro de ácido, y hacerse reaccionar con especies deseadas para formar los compuestos deseados de la presente invención. Por ejemplo, para formar un enlace amida, un éster, un carbamato, una urea, y similares, cada uno de los dos materiales de partida deben presentar uno o el otro de un electrófilo (E^+) y un nucleófilo (Nu^-). El ácido puede ser el E^+ activándolo con un componente "X". X en este contexto se refiere en general a un "grupo saliente" tal como un haluro (bromo, cloro, yodo o flúor), sulfonato de alquilo y otros grupos conocidos (véanse también las definiciones en el presente documento). Nu^- se refiere en general a una especie nucleofílica tal como una amina primaria o secundaria, un oxígeno, un azufre o una especie de carbono aniónico. Los ejemplos de nucleófilos incluyen, sin limitación, aminas, hidróxidos, alcóxidos y similares. E^+ se refiere en general a una especie electrofílica, tales como el átomo de carbono de un carbonilo, que es susceptible al ataque nucleofílico o se elimina fácilmente. Los ejemplos de especies de carbonilo electrofílicas adecuadas incluyen, sin limitación, haluros de ácido, anhídridos mixtos, aldehídos, cloruros de carbamoilo, cloruros de sulfonilo, ácidos activados con reactivos activadores tales como TBTU, HBTU, HATU, HOBT, BOP, PyBOP y carbodiimidas (DCC, EDC y similares), y otras especies electrofílicas que incluyen haluros, isocianatos, iones daizonio y similares.

Por ejemplo, puede prepararse un enlace amida o sulfonamida cuando el Nu^- es una amina utilizando una amina en cualquiera de los anillos B o A y un cloruro de ácido o cloruro de sulfonilo en el otro de cualquiera de los anillos B o A. La reacción generalmente avanza en presencia de una base y/o disolvente adecuados. Los disolventes adecuados incluyen, sin limitación, disolventes anhidros, generalmente no nucleofílicos, tales como tolueno, CH_2Cl_2 ,

THF, DMF, DMSO, N,N-dimetilacetamida y similares, que incluyen combinaciones de disolventes de los mismos. El disolvente puede oscilar en polaridad, como apreciarán los expertos en la técnica. Las bases adecuadas incluyen, por ejemplo, bases de amina terciaria tales como DIEA, TEA, bases de carbonato tales como Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, hidruros tales como NaH, KH, borohidruros, cianoborohidruros y similares, alcóxidos tales como NaOCH₃, y similares. La propia base puede servir también como disolvente. La reacción puede ejecutarse opcionalmente de manera pura, es decir, sin ninguna base y/o disolvente. Estas reacciones de acoplamiento son generalmente rápidas y la conversión se produce normalmente en condiciones ambientales. Sin embargo, dependiendo del sustrato particular, tales reacciones pueden requerir calor, como apreciarán los expertos en la técnica.

De manera similar, los carbamatos en los que Nu⁻ es una amina, los anhídridos en los que Nu⁻ es un oxígeno, las amidas inversas en las que Nu⁻ es una amina y E⁺ es un cloruro de ácido, las ureas, tioamidas y tioureas en las que el oxígeno del carbonilo respectivo es un azufre, los tiocarbamatos en los que el oxígeno del carbamato y/o el oxígeno del carbonilo respectivo es un azufre, y similares, pueden prepararse utilizando métodos similares a los descritos para el enlace de amida o sulfonamida anterior. Aunque los métodos anteriores se describen así, no son exhaustivos, y pueden utilizarse otros métodos para unir los anillos A y B entre sí como apreciarán los expertos en la técnica.

La amida puede convertirse en la correspondiente tioamida con un reactivo adecuado, tal como reactivo de Lawesson, como apreciarán los expertos en la técnica.

Aunque los esquemas anteriores 1, 2 y 3 describen métodos para preparar compuestos como se muestra, la estrategia empleada puede utilizarse para preparar otros compuestos de la presente invención, como apreciarán los expertos habituales en la técnica. Por ejemplo, aunque los esquemas describen métodos para preparar un compuesto de benzotiazol, los métodos usados también pueden aplicarse para preparar compuestos de benzoxazol. De manera similar, aunque los esquemas describen en general anillos de benzotiazol, los métodos pueden usarse para preparar anillos de aza-y diaza-benzotiazol, tales como los descritos en el presente documento. De manera similar, aunque los esquemas describen en general anillos de R⁵ piridina y pirimidina, los métodos pueden usarse para preparar anillos de R⁵ de 5 miembros y otros de 6 miembros, tales como los descritos en el presente documento. Los expertos habituales en la técnica apreciarán y entenderán que ciertas condiciones no serán universales y no pueden usarse para preparar cada anillo o compuesto contemplado en el presente documento. De manera similar, los métodos que enseñan cómo preparar los grupos R³, R⁴ y R⁵ anteriores, pueden aplicarse para preparar otros grupos R³, R⁴ y R⁵ contemplados en el presente documento. Adicionalmente, aunque muchos compuestos ilustrados en los esquemas 1-3 muestran un grupo R² (acetilo), también pueden prepararse compuestos similares con otros grupos R² usando métodos similares.

Los siguientes métodos analíticos se usaron, a menos que se indique lo contrario, para identificar los productos intermedios y los compuestos mostrados a modo de ejemplo en el presente documento.

Métodos analíticos:

A menos que se indique lo contrario, se ejecutaron análisis de HPLC y procedimientos de cromatografía de líquidos-espectroscopía de masas (CL-EM) en un sistema Model 1100 de Agilent utilizando una de las siguientes dos columnas y métodos:

(A) Usando una columna de fase inversa Zorbax SB-C₈ (5 μ) de Agilent Technologies (4,6 x 150 mm; parte n.º 883975-906, Santa Clara, CA) se ejecuta a 30°C con una velocidad de flujo de aproximadamente 1,50 ml/min. La fase móvil usada fue disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 11 min. de ACN de desde el 5% hasta el 100%. El gradiente fue seguido por una vuelta a ACN al 5% durante 2 min. y un reequilibrio (lavado) durante aproximadamente 2,5 min.

(B) Usando una columna Synergi MAX-RP (Phenomenex, Torrance, CA) 5μ, 50x2,0 mm con el mismo sistema de disolventes, una velocidad de flujo de 0,8 ml/min., y un gradiente de B al 10%→100% durante los primeros dos minutos, entonces B al 100% durante 1,8 minutos, y entonces una vuelta a B al 10% a lo largo de 0,2 minutos.

Método de CL-EM:

Se ejecutaron las muestras en un sistema model-1100 LC-MSD de Agilent con una columna de fase inversa XDB-C₈ (3,5μ) de Agilent Technologies (4,6 x 75 mm) a 30°C. La velocidad de flujo fue constante y oscilaba entre aproximadamente 0,75 ml/min. y aproximadamente 1,0 ml/min.

La fase móvil usada fue una mezcla de disolvente A (H₂O/HOAc al 0,1%) y disolvente B (ACN/HOAc al 0,1%) con un periodo de tiempo de 9 min. para un gradiente de disolvente B desde al 10% hasta al 90%. El gradiente fue seguido por un periodo de 0,5 min. de vuelta a disolvente B al 10% y reequilibrio (lavado) de la columna del disolvente B al 10% durante 2,5 min.

Método de HPLC preparativa:

Cuando se indique, los compuestos de interés se purificaron mediante HPLC de fase inversa usando una estación

de trabajo de Gilson (Gilson, Middleton, WI) utilizando una de las siguientes tres columnas y métodos:

5 (A) Usando una columna de 50 x 100 mm (Waters, Exterra, C18, 5 μ , Waters, Milford, MA) a 50 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de disolvente A (H₂O/carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10, ajustado con NH₄OH conc.) y disolvente B (ACN/agua 85:15, carbonato de amonio 10 mM a pH de aproximadamente 10, ajustado con NH₄OH conc.). Cada purificación ejecutada utilizó un gradiente de 10 min. de disolvente B desde al 40% hasta al 100% seguido por un flujo de 5 min. del disolvente B al 100%. El gradiente fue seguido por una vuelta al disolvente B al 40% durante 2 min..

10 (B) Usando una columna de 20 x 50 mm a 20 ml/min. La fase móvil usada fue una mezcla de disolvente A (H₂O/TFA al 0,1%) y disolvente B (ACN/TFA al 0,1%) con un gradiente de 10 min. de disolvente B desde al 5% hasta al 100%. El gradiente fue seguido por una a ACN al 5% durante 2 min.

(C) Usando una columna de 150 x 30 mm (Gemini, 5 μ , C18, Phenomenex, Torrance, CA) a 20 ml/min. La fase móvil y los sistemas de disolvente usados fueron los mismos que en el método B. El gradiente de tiempo fue de disolvente B al 10%→100% a lo largo de 28 minutos, seguido por una vuelta al disolvente B al 10% durante 2 min.

Espectros de RMN de protón:

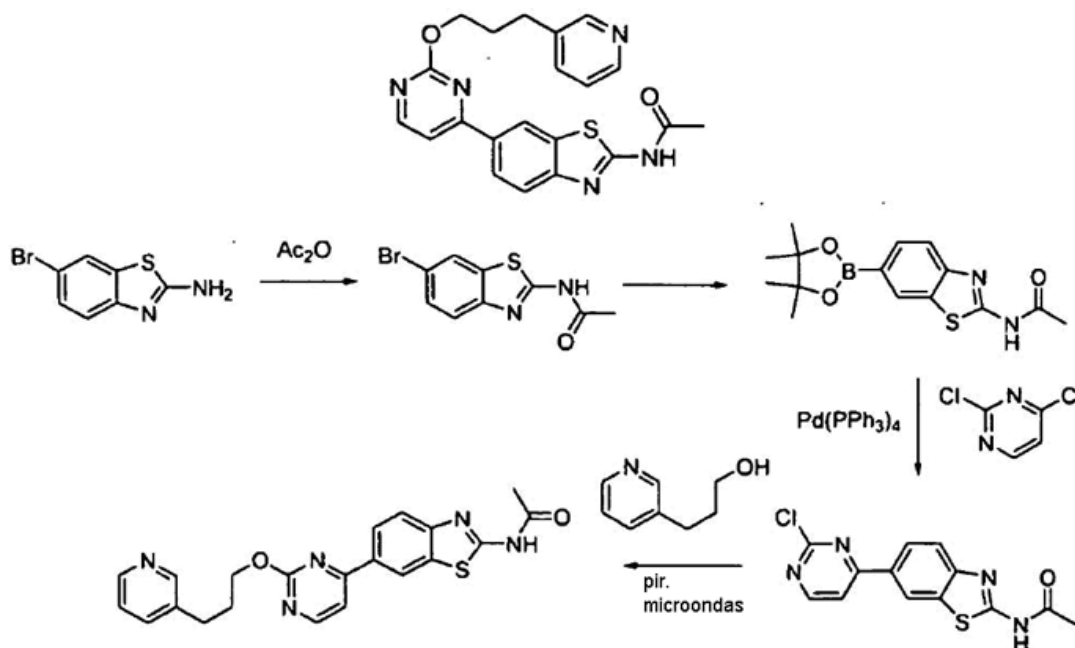
15 A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de ¹H-RMN se ejecutaron en un instrumento serie Mercury 300 MHz de Varian (Palo Alto, CA) o un instrumento serie 400 MHz de Bruker (Madison, WI). Cuando así se caracterice, todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) a campo bajo de tetrametilsilano (TMS) u otras referencias internas en el disolvente indicado apropiado.

Espectros de masas (EM):

20 A menos que se indique lo contrario, todos los datos de espectros de masas para materiales de partida, productos intermedios y/o compuestos a modo de ejemplo se notifican como masa/carga (m/z), teniendo un ion molecular (M+H)⁺. El ion molecular notificado se obtuvo mediante el método de detección por electrospray. Los compuestos que tienen un átomo isotópico, tal como bromo y similares, se notifican según el patrón isotópico detectado, como apreciarán los expertos en la técnica.

25 Se han empleado diversos métodos experimentales para sintetizar los compuestos de la presente invención, como se describe más generalmente en los esquemas 1-4 anteriores, y se describen adicionalmente en más detalle mediante los ejemplos representativos 1-341 a continuación. La tabla I tras los ejemplos escritos proporciona datos biológicos relativos a los ejemplos.

Ejemplo 1 (método A)



30

N-(6-(2-(3-(piridin-3-il)propoxi)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-(6-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendió 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (Aldrich, St. Louis, MO; 10,02 g, 43,7 mmol) en DCM (175 ml) a lo que se le añadió DMAP (6,107 g, 50,0 mmol). Se enfrió el matraz en un baño de agua helada bajo argón, y se añadió anhídrido acético (4,60 ml, 48,8 mmol), y se calentó la reacción hasta TA y se agitó durante la noche. Se lavó la reacción con HCl al 10% y agua. Se filtró el precipitado en la fase orgánica. Se extrajeron los lavados acuosos con DCM y DCM/MeOH 10:1. Se concentraron estos extractos, se combinaron con el filtrado de la filtración anterior y se concentraron de nuevo. Se recogió el sólido (de la filtración así como del tratamiento acuoso), se concentró y se secó a vacío para producir la N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida deseada (12,30 g, 45,39 mmol, 88% de pureza, rendimiento del 91%). EM (ESI ion pos.) m/z: 271 (MH⁺, ⁷⁹Br), 273 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₉H₇BrN₂OS: 270 (⁷⁹Br), 272 (⁸¹Br).

10 Etapas 2. N-(6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendieron N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida (10,29 g, 38,0 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (13,34 g, 52,53 mmol) y acetato de potasio (14,9 g, 152 mmol) en DMSO (140 ml) a lo que se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (2,81 g, 3,84 mmol) (un complejo 1:1 con DCM, 3,44 mmol). Se burbujeó argón a través de la suspensión durante aproximadamente 1 minuto, y se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite precalentado (100°C) y se calentó mientras se agitaba bajo argón durante la noche. Entonces se enfrió la reacción hasta TA y se filtró a través de Celite® (tierra de diatomeas), lo cual se lavó con MeOH. Se concentró parcialmente el filtrado, y se vertió en agua (500 ml) y se extrajo repetidamente con DCM. Se combinaron los extractos orgánicos, se concentraron y se purificaron en un filtro de gel de sílice (~3 pulgadas; de DCM a DCM/MeOH de 50:1 a 30:1). Se recogieron las fracciones que contienen producto, se concentraron y se secaron a vacío para producir el éster borónico deseado (14,22 g). EM (ESI ion pos.) m/z: 319. Masa exacta calculada para C₁₅H₁₉BN₂O₃S: 318.

25 Etapas 3. N-(6-(2-Cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

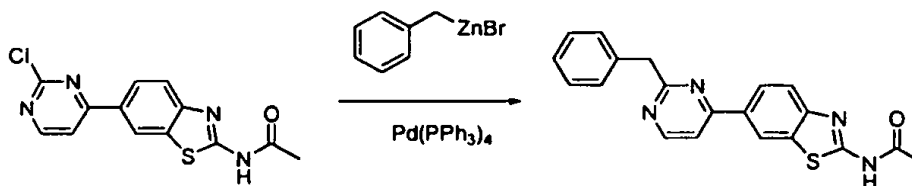
Se suspendieron 2,4-dicloropirimidina (1,060 g, 7115 μmol) y N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (2,86 g, 8988 μmol) en 1,4-dioxano (40 ml) a lo que se le añadió tetrakis (trifenilfosfina)paladio (782 mg, 677 μmol), seguido por 2 ml de 1,4-dioxano y carbonato de sodio (7,1 ml, 2,0 M en agua, 14200 μmol). Se burbujeó argón a través de la disolución durante aproximadamente 1 minuto, y se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (95°C) y se calentó mientras se agitaba bajo argón. Cuando la CLEM indicó una reacción completa, se enfrió el matraz de reacción hasta TA y se filtró a través de Celite® (tierra de diatomeas). Se lavó el lecho de Celite® (tierra de diatomeas) con 1,4-dioxano, y DCM/MeOH 1:1. Se concentró el filtrado, se trató con DCM y se filtró. Se lavó el sólido con DCM, se recogió y se secó a vacío para producir el producto deseado (1,28 g, 4,20 mmol, 95% de pureza, rendimiento del 56%). EM (ESI ion pos.) m/z: 305. Masa exacta calculada para C₁₃H₉ClN₄OS: 304.

30 Etapas 4. N-(6-(2-(3-(Piridin-3-il)propoxi)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendieron N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (59,4 mg, 195 μmol) y 3-piridinpropanol (0,25 ml, 1,9 mmol) en piridina (0,80 ml) en un vial para microondas, que entonces se selló y se calentó en un microondas (marca CEM) a 120°C y 300 vatios que usa un tiempo de rampa de 5 minutos y un tiempo de ejecución de 20 minutos. Se enfrió la reacción hasta TA, se concentró y se purificó en HPLC (MeCN a del 10% a > 95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 40 minutos) para producir N-(6-(2-(3-(piridin-3-il)propoxi)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida. EM (ESI ion pos.) m/z: 406. Masa exacta calculada para C₂₁H₁₉N₅O₂S: 405. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,51 (s, 1H), 8,83 (d, J=5,5 Hz, 2H), 8,71 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,64 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,39 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,84-7,89 (m, 2H), 7,75 (d, J=5,0 Hz, 1H), 4,47 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,98 (t, J=7,5 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,17-2,22 (m, 2H).

Los ejemplos de compuesto 2-12 en la tabla I se prepararon mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 1, método A anterior.

45 Ejemplo 13 (método B)



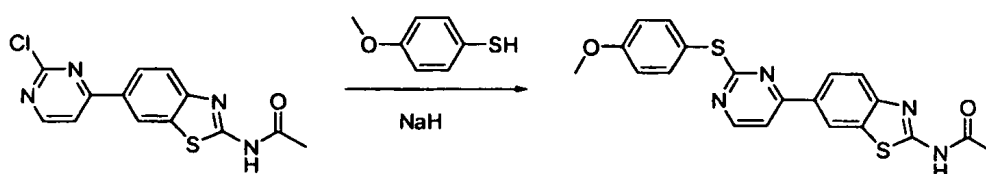
N-(6-(2-Bencilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

50 Etapas 1: Se suspendió N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (59,0 mg, 194 μmol) en THF (1,8 ml) a lo que se le añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25,6 mg, 22 μmol) y bromuro de bencilzinc, disolución 0,5 m en THF (0,55 ml, 275 μmol) bajo argón, y se agitó la disolución de reacción a TA. Tras aproximadamente 2 horas, se

calentó la reacción hasta 80°C y se continuó con la agitación bajo argón. Tras aproximadamente 100 minutos, se añadieron Pd(PPh₃)₄ (21 mg) y bromuro de bencilzinc (0,57 ml) adicionales, y se agitó la reacción. Tras otra hora más o menos, se añadió bromuro de bencilzinc (0,73 ml) adicional, y se continuó con la agitación a 80°C. Se agitó la reacción durante la noche y se extinguió con cloruro de amonio saturado (1,5 ml) y EDTA 0,5 M (2,5 ml), se extrajo con DCM/MeOH 10:1, y se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de Celite® (tierra de diatomeas) y se concentraron. Se purificó el concentrado bruto en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH de 20:1 a > 5:1), y se recogieron las fracciones que contienen producto, se concentraron, y se lavaron con Et₂O y MeOH y se filtraron. Se recogió el sólido y se purificó en HPLC (MeCN a del 10% a > 95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 40 minutos), para proporcionar N-(6-(2-bencilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (8 mg, rendimiento del 11%). EM (ESI ion pos.) m/z: 361. Masa exacta calculada para C₂₀H₁₆N₄OS: 360. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,50 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,29 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,23 (s, 3H).

Los ejemplos de compuesto 14-15 en la tabla I se prepararon mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 13, método B anterior.

15 Ejemplo 16 (método C)

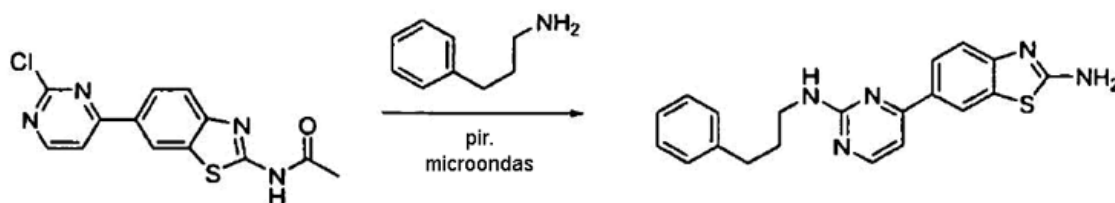


N-(6-(2-(4-Metoxifeniltio)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1: Se disolvió 4-metoxitiofenol (0,168 ml, 1,36 mmol) en DMF (1,0 ml) y se añadió NaH (al 60% en aceite mineral), 66,8 mg, 1,67 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a TA durante 65 minutos, entonces se añadió N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (48,0 mg, 158 μmol), y se agitó la disolución de reacción durante la noche bajo nitrógeno a TA y se extinguió con agua. Se filtró la suspensión, y se lavó el sólido con agua, MeOH y Et₂O, entonces se recogió. Se separaron las fases del filtrado bifásico y se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH 10:1 (2 x 25 ml; 10 ml; 2 x 25 ml). Se combinaron los extractos orgánicos con el sólido, se concentraron y se purificaron en HPLC (MeCN a del 10% al 95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 30 minutos) para producir N-(6-(2-(4-metoxifeniltio)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (24 mg, rendimiento del 38%). EM (ESI ion pos.) m/z: 409. Masa exacta calculada para C₂₀H₁₆N₄O₂S₂: 408. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,52 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,80 (m, 2H), 7,58 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 4,85 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Los ejemplos de compuesto 17-44 y 50-52 en la tabla I se prepararon mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 16, método C anterior.

30 Ejemplo 45 (similar al método A)



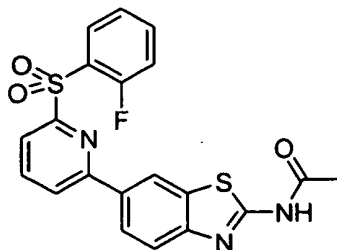
6-(2-(3-Fenilpropilamino)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina

Etapa 1: Se suspendieron N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (54,1 mg, 178 μmol) y 3-fenilpropilamina (25,2 μl, 178 μmol) en piridina (0,80 ml) y se selló en un vial para microondas y se calentó en el microondas CEM (CEM Corporation, Matthews, NC) a 120°C y 300 vatios con tiempo de rampa de 5 minutos y un tiempo de ejecución de 20 minutos. Se enfrió la reacción hasta TA, se concentró y se purificó el material bruto resultante en HPLC (MeCN a del 10% al 95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 30 minutos) para producir 6-(2-(3-fenilpropilamino)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-amina. EM (ESI ion pos.) m/z: 362. Masa exacta calculada para C₂₀H₁₉N₅S: 361.

Los ejemplos de compuesto 46-49 en la tabla I se prepararon mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 45, método A anterior.

Los ejemplos de compuesto 53-59 en la tabla I se prepararon mediante un método análogo al descrito en los ejemplos 1 y 45, métodos A y C anteriores.

Ejemplo 60 (método D)



N-(6-(6-(2-Fluorofenilsulfonyl)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. 2-Cloro-6-(2-fluorofeniltio)piridina

- 5 Se disolvió 2-fluorotiofenol (Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. 275379; 1,6 ml, 15 mmol) en DMF (10 ml) y entonces se añadió lentamente a la mezcla NaH (0,45 g, 19 mmol). Tras 1 hora, se añadió 2,6-dicloropiridina (Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. 073707; 2,00 g, 14 mmol) y se calentó la mezcla en un baño precalentado (70°C) y se dejó que se agitara bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Se extinguió la mezcla con NaOH 1 N y se diluyó con DCM. Se extrajo la fase orgánica con DCM/MeOH 4:1 (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO (Teledyne ISCO, Lincoln, NE) en una columna de 120 g eluyendo con un gradiente de disolvente de DCM al 1-30%/hexanos a lo largo de 35 minutos para dar 2-cloro-6-(2-fluorofeniltio)piridina (1,13 g, rendimiento del 35%) como aceite incoloro. EM (ESI ion pos.) m/z: 240 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₁H₇ClFNS: 239.
- 10

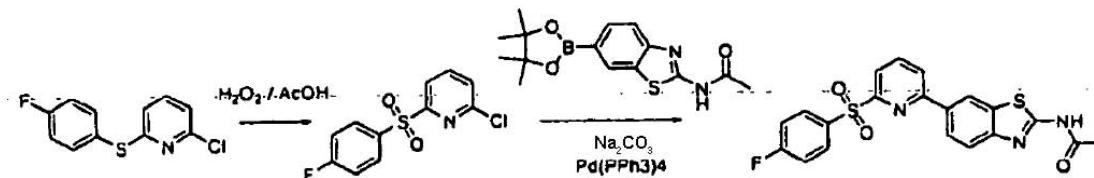
Etapa 2. 2-Cloro-6-(2-fluorofenilsulfonyl)piridina

- 15 Se disolvió 2-cloro-6-(2-fluorofeniltio)piridina (1,13 g, 4,71 mmol) en HOAc (10 ml) y se añadió lentamente a la mezcla peróxido de hidrógeno (al 30% en agua, 10 ml, 294 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se calentó en un baño precalentado (70°C) y se agitó bajo atmósfera inerte durante 2 horas. Se extinguió la mezcla con NaHCO₃ saturado y se diluyó con DCM. Se dejó que se agitara la mezcla unos 30 minutos adicionales y entonces se añadió NaOH 1 N para hacer que la disolución fuera básica. Se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 50 ml), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2-cloro-6-(2-fluorofenilsulfonyl)piridina (1,050 g, rendimiento del 82%) como sólidos blancos. EM (ESI ion pos.) m/z: 272 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₁H₇ClFNO₂S: 271.
- 20

Etapa 3. N-(6-(6-(2-Fluorofenilsulfonyl)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 25 Se cargó un RBF con N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,6 g, 2 mmol), 2-cloro-6-(2-fluorofenilsulfonyl)piridina (0,400 g, 1 mmol), carbonato de sodio 2 M (1 ml, 2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g, 0,2 mmol) y dioxano (8 ml). Se calentó el matraz en un baño caliente precalentado (95°C) mientras se agitaba bajo atmósfera inerte durante la noche. Se enfrió la mezcla, se diluyó con DMSO y se filtró. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa para proporcionar N-(6-(6-(2-fluorofenilsulfonyl)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 428. Masa exacta calculada para C₂₀H₁₄FN₃O₃S₃: 427. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,49 (s, 1H), 8,20-8,36 (m, 2H), 8,08-8,19 (m, 2H), 7,95 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,79-7,88 (m, 1H), 7,75 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).
- 30

Ejemplo 66



- 35 N-(6-(6-(4-Fluorofenilsulfonyl)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. 2-Cloro-6-(4-fluorofeniltio)piridina

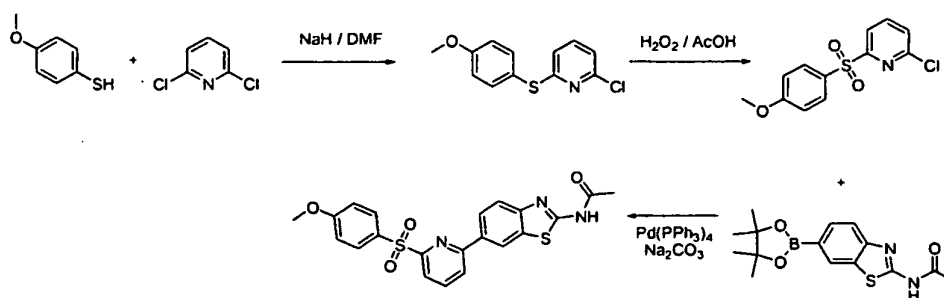
- 40 Se disolvió 2-cloro-6-(4-fluorofeniltio)piridina (0,220 g, 0,9 mmol) en ácido acético (2,5 ml, 44 mmol) y entonces se añadió lentamente a la mezcla peróxido de hidrógeno (2,5 ml, al 30%, 73 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño precalentado (70°C) y se dejó que se agitara bajo una atmósfera inerte durante 2 horas. Se extinguió la mezcla con bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con DCM. Se dejó que se agitara la mezcla unos 30 minutos adicionales y se trató con NaOH 1 N para aumentar el pH por encima de 7. Se

extrajo la fase acuosa tres veces con DCM, y se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2-cloro-6-(4-fluorofenilsulfonil)piridina como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z: 272 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₁H₇ClFNO₂S: 271.

Etapa 2. N-(6-(6-(4-Fluorofenilsulfonil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 5 Se cargó un RBF con N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,3 g, 1 mmol), 2-cloro-6-(4-fluorofenilsulfonil)piridina (0,230 g, 0,8 mmol), Na₂CO₃ 2 M (0,8 ml, 2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 g, 0,1 mmol) y dioxano (6 ml). Se calentó el matraz en un baño precalentado (95°C) y se dejó que se agitara bajo una atmósfera inerte durante 2,5 horas. Se dejó que se enfriara la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con DMSO y se filtró. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa para dar N-(6-(6-(4-fluorofenilsulfonil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 428 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₄FN₃O₃S₂: 427. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,06-8,27 (m, 5H), 7,97-7,99 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 1H), 7,52-7,54 (m, 2H), 7,37-7,40 (m, 1H), 1,96 (s, 3H).

Ejemplo 68



- 15 N-(6-(6-(4-Metoxifenilsulfonil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. 2-Cloro-6-(4-metoxifeniltio)piridina

- Se disolvió 4-metoxitiofenol (Aldrich, St. Louis, MO, n.º de cat. 109525; 0,91 ml, 7,4 mmol) en DMF (10 ml) y se enfrió bruscamente hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente NaH (0,227 g, 9,5 mmol) y se dejó que se agitara la mezcla bajo una atmósfera inerte. Tras 1 hora, se añadió a la mezcla 2,6-dicloropiridina (1,000 g, 6,8 mmol) y se retiró el baño de hielo. Se dejó que se agitara la mezcla resultante bajo atmósfera inerte durante la noche. Se extinguió la mezcla con NaOH 1 N y se diluyó con DCM. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM/MeOH 4:1, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (DCM al 1-30%/hexanos) para dar 2-cloro-6-(4-metoxifeniltio)piridina (0,950 g, rendimiento del 56%) como un aceite amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 252 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₀ClNOS: 251.

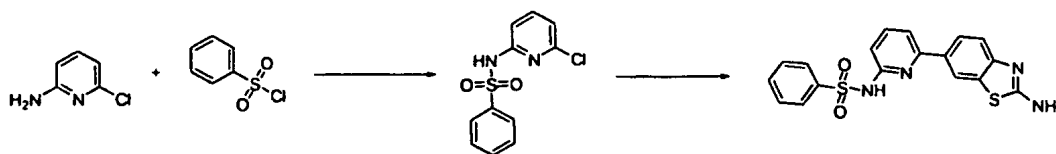
Etapa 2. 2-Cloro-6-(4-metoxifenilsulfonil)piridina

- Se disolvió 2-cloro-6-(4-metoxifeniltio)piridina (0,950 g, 3,78 mmol) en ácido acético (10 ml) y entonces se añadió lentamente a la mezcla peróxido de hidrógeno (10 ml, al 30%, 294 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño precalentado (70°C) y se dejó que se agitara bajo atmósfera inerte durante 1 hora. Se extinguió la mezcla con NaHCO₃ saturado y se diluyó con DCM. Se dejó que se agitara la mezcla unos 30 minutos adicionales y entonces se trató con NaOH 1 N para aumentar el pH por encima de 7. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM, y se secaron los extractos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2-cloro-6-(4-metoxifenilsulfonil)piridina (0,730 g, rendimiento del 68%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z: 284 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₀ClFNO₃S: 283.

Etapa 3. N-(6-(6-(4-Metoxifenilsulfonil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- Se disolvió 2-cloro-6-(4-metoxifenilsulfonil)piridina (0,300 g, 1,06 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y entonces se añadieron a esto N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,4 g, 1 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g, 0,1 mmol) y carbonato de sodio 2 M (1 ml, 2 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño precalentado (95°C). Se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante la noche. Se dejó que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con DMSO. Se filtró el material bruto y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(6-(4-metoxifenilsulfonil)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 440 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₇N₃O₄S₂: 439. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,53 (s, 1H), 8,15-8,24 (m, 2H), 8,02 (s a, 4H), 7,70 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,7,19 (d, J=7,53 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Ejemplo 71



N-(6-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-yl)piridin-2-yl)bencenosulfonamida

Etapla 1. N-(6-Cloropiridin-2-yl)bencenosulfonamida

5 Se disolvió 6-cloropiridin-2-amina (0,3 g, 2 mmol) en DCM (20 ml) y entonces se añadió a la mezcla piridina (0,57 ml, 7,0 mmol) con agitación. Entonces, se añadió a la mezcla cloruro de bencenosulfonilo (0,36 ml, 2,8 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante 2 horas. Se diluyó la mezcla con DCM y NaHCO₃ saturado, y entonces se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-100%/hexanos) para proporcionar N-(6-cloropiridin-2-yl)bencenosulfonamida (0,5 g, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro. EM (ESI ion pos.) m/z: 254 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₁H₈ClNO₂S: 253.

Etapla 2. N-(6-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-yl)piridin-2-yl)bencenosulfonamida

15 Se disolvió N-(6-cloropiridin-2-yl)bencenosulfonamida (0,480 g, 1,90 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). Entonces se añadió a la mezcla N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida (0,7 g, 2 mmol), Na₂CO₃ 2 M (2 ml, 4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,3 g, 0,2 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo, entonces se colocó en un baño precalentado (95°C) y se dejó que se agitara bajo atmósfera inerte durante la noche. Se retiró el matraz del baño de calor y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de un embudo filtrante con placa porosa y se purificó el filtrado bruto mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-yl)piridin-2-yl)bencenosulfonamida. EM (ESI ion pos.) m/z: 383 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₄N₄O₂S₂: 382. ¹H-RMN (400 MHz, acetona-d₆): 8,19 (s, 1H), 8,08 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,74 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,53-7,64 (m, 4H), 7,44 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,98 (s a, 1H).

Ejemplo 73 (método E)

N-(6-(6-(2-Fluorofenilsulfonamido)piridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida

Etapla 1. N-(6-(6-Aminopiridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida

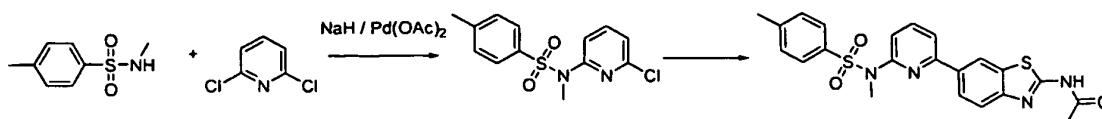
25 Se disolvió 6-bromopiridin-2-amina (0,5 g, 3 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml). Entonces se añadieron a la mezcla N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida (1,0 g, 3,1 mmol), Na₂CO₃ 2 M (3 ml, 6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,4 g, 0,4 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo, se colocó en un baño precalentado (95°C) y se dejó que se agitara bajo una atmósfera inerte durante la noche. Se retiró el matraz del baño de calor y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con DCM/MeOH 5:1 y NaHCO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM/MeOH 5:1, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 1-5%/DCM) para dar N-(6-(6-aminopiridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida (0,23 g, rendimiento del 28%) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI ion pos.) m/z: 285 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₂N₄OS: 284.

35 Etapla 2. N-(6-(6-(2-Fluorofenilsulfonamido)piridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida

40 Se disolvió N-(6-(6-aminopiridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida (0,220 g, 0,775 mmol) en DMSO (3 ml). Se añadieron a la mezcla TEA (0,3 ml, 2 mmol), DMAP (0,020 g, 0,16 mmol) y cloruro de 2-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,4 ml, 3 mmol) mientras se agitaba. Se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante la noche y entonces se diluyó con DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar N-(6-(6-(2-fluorofenilsulfonamido)piridin-2-yl)benzo[d]tiazol-2-yl)acetamida como un sólido amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 443 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₅FN₄O₃S₂: 442. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,99 (s, 1H), 7,94 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 3H), 7,28 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,21 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J=8,5 Hz, 1H), 2,10 (s, 3H).

45 Los ejemplos de compuesto 74-75 en la tabla I se prepararon mediante un método análogo al descrito en el ejemplo 73 método E anterior o como se describe posteriormente.

Ejemplo 74



N-(6-(6-(N,4-Dimetilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-(6-Cloropiridin-2-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida

Se añadió N-metil-p-toluenosulfonamida (0,2 g, 1 mmol) a un vial para microondas equipado con una barra agitadora. Se añadió a la mezcla DMF (3 ml), seguido por NaH (0,13 g, 5,40 mmol) y se dejó que se agitara la disolución de reacción por 20 minutos. Entonces se añadieron a la mezcla 2,6-dicloropiridina (0,24 g, 1,6 mmol), acetato de paladio(II) (0,0242 g, 0,108 mmol) y Xantphos (0,024 g). Se tapó el vial y se colocó en el microondas CEM y se calentó durante 10 minutos a 100°C. Se diluyó la mezcla con DCM y NaHCO₃ saturado. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM/MeOH 4:1, y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 1-10%/hexanos) para dar N-(6-cloropiridin-2-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida (0,1 g, rendimiento del 31,2%) como un aceite incoloro. EM (ESI ion pos.) m/z: 297 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₃H₁₃ClN₂O₂S: 296.

Etapa 2. N-(6-(6-(N,4-Dimetilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

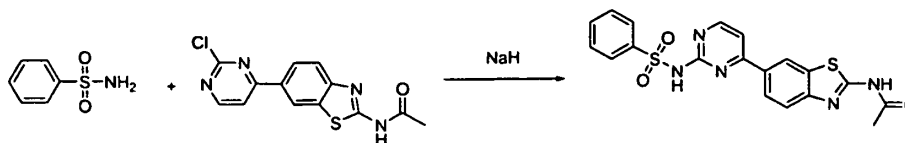
Se disolvió N-(6-cloropiridin-2-il)-N,4-dimetilbencenosulfonamida (0,080 g, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y se añadieron a la mezcla N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,1 g, 0,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,04 g, 0,04 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,3 ml, 0,6 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño precalentado (95°C) y se agitó bajo una atmósfera inerte durante la noche. Se dejó entonces que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y NaHCO₃ saturado. Se recogieron las fases orgánicas extrayendo tres veces con DCM, y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (IPA al 1-10%/DCM) para dar N-(6-(6-(N,4-dimetilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 453 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₀N₄O₃S₂: 452. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,35 (s, 1H), 7,93 (t, J=8,0 Hz, 2H), 7,83 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,5 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 76

N-(6-(6-(N-Metilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

El compuesto del título era un sólido cristalino amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 453 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₀N₄O₃S₂: 452.

Ejemplo 77 (similar al método C)



N-(6-(2-(Fenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se disolvió benzenosulfonamida (150 mg, 0,954 mmol) en DMSO (1,5 ml) y se añadió NaH (56,1 mg, 1,40 mmol, al 60% en aceite mineral), y se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora. Se añadió N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (50,2 mg, 0,165 mmol), y se colocó el matraz de reacción en un baño de aceite precalentado (125°C) y se agitó bajo nitrógeno. Se agitó la reacción durante 21 horas, y entonces se enfrió hasta TA y se extinguió con MeOH. Se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite® (tierra de diatomeas), que se lavó con DCM y MeOH, y se concentró el filtrado y se purificó en un sistema de HPLC (MeCN al 10-95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 30 minutos) para proporcionar N-(6-(2-(fenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (29 mg, 41%). EM (ESI ion pos.) m/z: 426 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₉H₁₅N₅O₃S₂: 425. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,53 (s, 1H), 8,54-8,56 (m, 2H), 8,09 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,83 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).

Ejemplo 79



N-(6-(2-(Piridin-5-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

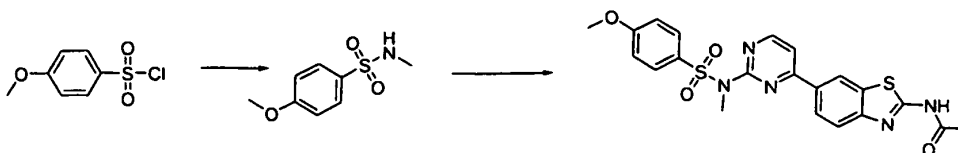
Etapa 1. Piridin-3-sulfonamida

- 5 Se suspendió cloruro de piridin-3-sulfonilo·HCl (647,2 mg, 3,023 mmol) en DCM (9,0 ml) y se añadió NH₃ (5 ml, 7 N en MeOH, 35 mmol). Se agitó la reacción a TA bajo nitrógeno durante 50 minutos y entonces se filtró, y se lavó el sólido con DCM. Se concentró el filtrado y se secó a alto vacío para proporcionar piridin-3-sulfonamida (477 mg, rendimiento del 91%). EM (ESI ion pos.) m/z: 159 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₅H₆N₂O₂S: 158.

Etapa 2. N-(6-(2-(Piridin-5-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 10 Se preparó el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 77 anterior. EM (ESI ion pos.) m/z: 427 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₄N₆O₃S₂: 426.

Ejemplo 88



N-(6-(2-(4-Metoxi-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

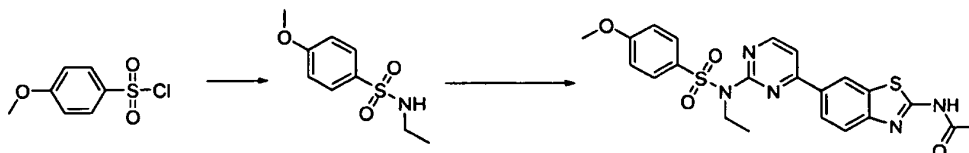
Etapa 1. 4-Metoxi-N-metilbencenosulfonamida

- 15 Se suspendió cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (688,1 mg, 3,331 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió metilamina (6,5 ml, 2,0 M en THF, 13 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno durante aproximadamente 80 minutos. Se filtró la mezcla y se lavó el sólido con DCM. Se concentró el filtrado y se secó a alto vacío para proporcionar 4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (497 mg, rendimiento del 74%). EM (ESI ion pos.) m/z: 202 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₈H₁₁NO₃S: 201.

20 Etapa 2. N-(6-(2-(4-Metoxi-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 25 Se disolvió 4-metoxi-N-metilbencenosulfonamida (228 mg, 1,13 mmol) en DMSO (1,6 ml) y se añadió NaH (57,5 mg, al 60% en aceite mineral, 1,44 mmol) y se agitó la reacción bajo nitrógeno a TA. Tras 1 hora, se añadió N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (82,3 mg, 0,270 mmol), y se calentó el matraz de reacción en un baño de aceite precalentado (125°C) y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Se enfrió la reacción hasta TA y se filtró a través de un lecho de Celite[®] (tierra de diatomeas). Se concentró el filtrado y se purificó el material bruto en HPLC (MeCN al 10-95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 30 minutos) para proporcionar N-(6-(2-(4-metoxi-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida. EM (ESI ion pos.) m/z: 470 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₉N₅O₄S₂: 469. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,52 (s, 1H), 8,64 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,99 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J=9,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Ejemplo 89



N-(6-(2-(N-Etil-4-metoxifenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-Etil-4-metoxibencenosulfonamida

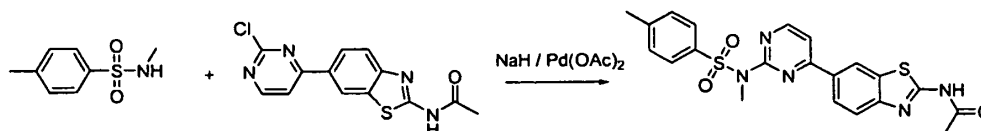
- 35 Se disolvió cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (619,5 mg, 2,999 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió etilamina (4,6 ml, 2,0 M en THF, 9,2 mmol), y se puso el matraz de reacción en un baño de agua y se agitó bajo nitrógeno. Tras agitar a TA a lo largo del fin de semana, se filtró la suspensión y se lavó el sólido con DCM. Se concentró el filtrado y se secó a alto vacío para proporcionar N-etil-4-metoxibencenosulfonamida (723 mg, rendimiento del 89%).

EM (ESI ion pos.) m/z: 216 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₉H₁₃NO₃S: 215.

Etapa 2. N-(6-(2-(N-Etil-4-metoxifenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se preparó el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 88 anterior. EM (ESI ion pos.) m/z: 484 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₁N₅O₄S₂: 483.

5 Ejemplo 90 (método F)

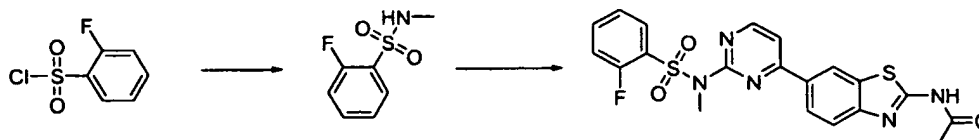


N-(6-(2-(N,4-Dimetilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1: Se cargó un vial para microondas equipado con barra agitadora con N-metil-p-toluenosulfonamida (0,23 g, 1,2 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió a la mezcla NaH (0,12 g, 4,9 mmol) y se dejó que se agitara durante 30 minutos. Entonces se añadieron a la mezcla acetato de paladio (II) (0,011 g, 0,049 mmol), N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,150 g, 0,492 mmol) y Xantphos (0,010 g). Se tapó el vial y se colocó en un microondas durante 10 minutos a 100°C. Entonces se añadió la mezcla a un RBF, se diluyó con agua (150 ml) y se dejó que se agitara durante la noche. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con hexano y hexanos/etil éter 1:1 para proporcionar N-(6-(2-(N,4-dimetilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 454 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₉N₅O₃S₂: 453. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 12,52 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,10 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

El ejemplo de compuesto 91 se preparó de una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 90, método F anterior.

20 Ejemplo 92



N-(6-(2-(2-Fluoro-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

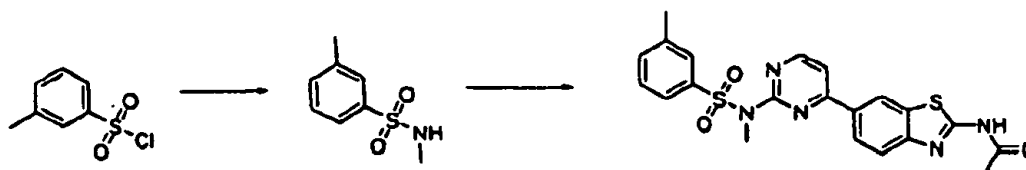
Etapa 1. 2-Fluoro-N-metilbencenosulfonamida

Se cargó un RBF con metilamina (0,5 ml, al 40%, 14 mmol) en etanol (2 ml). Se enfrió bruscamente la mezcla hasta 0°C en un baño de hielo mientras se agitaba bajo una atmósfera inerte. Se añadió gota a gota a la mezcla cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (0,6 ml, 3 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla resultante a 0°C durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 2-fluoro-N-metilbencenosulfonamida (0,530 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro. EM (ESI ion pos.) m/z: 190 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₇H₈FNO₂S: 189.

Etapa 2. N-(6-(2-(2-Fluoro-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se preparó el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 90 anterior. EM (ESI ion pos.) m/z: 458 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₆FN₅O₃S₂: 457.

Ejemplo 93



35

Se preparó N-(6-(2-(N,3-dimetilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida mediante:

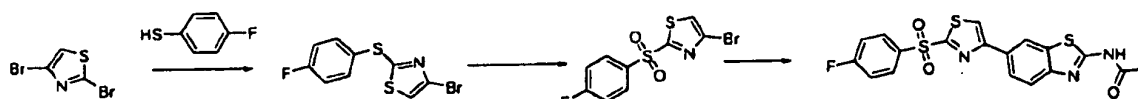
Etapa 1. N,3-Dimetilbencenosulfonamida

Se cargó un RBF con metilamina (0,9 ml, al 40%, 28 mmol) en etanol (2 ml). Se enfrió bruscamente la mezcla hasta 0°C en un baño de hielo mientras se agitaba bajo una atmósfera inerte. Entonces, se añadió gota a gota a la mezcla cloruro de *m*-toluenosulfonilo (0,8 ml, 6 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla resultante a 0°C bajo una atmósfera inerte durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con EtOAc y agua y entonces se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar N,3-dimetilbencenosulfonamida (1,0 g, rendimiento del 98%) como un aceite incoloro. EM (ESI ion pos.) m/z: 173 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₇H₁₀NO₂S: 172.

Etapa 2. N-(6-(2-(N,3-Dimetilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se preparó el compuesto del título de una manera análoga al procedimiento descrito para el ejemplo 90 anterior. EM (ESI ion pos.) m/z: 454 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₉N₅O₃S₂: 453.

Ejemplo 97



N-(6-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)tiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. 4-Bromo-2-(4-fluorofeniltio)tiazol

Se disolvió 4-fluorotiofenol (0,48 ml, 4,5 mmol) en DMF (10 ml) y entonces se enfrió bruscamente hasta 0°C en un baño de hielo. Se añadió lentamente a la mezcla NaH (0,14 g, 5,8 mmol) y se dejó que se agitara bajo atmósfera inerte. Tras 1 hora, se añadió a la mezcla 2,4-dibromotiazol (1,0 g, 4,1 mmol) y se retiró el baño de hielo. Se dejó que se agitara la mezcla resultante 3 horas bajo una atmósfera inerte. Se extinguió la mezcla con NaOH 1 N y se diluyó con DCM. Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM/MeOH 4:1, y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 1-10%/hexanos) para dar 4-bromo-2-(4-fluorofeniltio)tiazol (1,0 g, rendimiento del 84%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z: 290 (MH⁺, ⁷⁹Br), 292 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₉H₅BrFNS₂: 289 (⁷⁹Br), 291 (⁸¹Br).

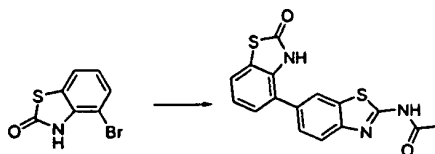
Etapa 2. 4-Bromo-2-(4-fluorofenilsulfonil)tiazol

Se disolvió 4-bromo-2-(4-fluorofeniltio)tiazol (0,448 g, 1,54 mmol) en ácido acético (3 ml) y entonces se añadió lentamente a la mezcla peróxido de hidrógeno (3 ml, al 30%, 88 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño precalentado (70°C) y se dejó que se agitara bajo una atmósfera inerte durante 2 horas. Se extinguió la mezcla con bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con DCM. Se dejó que se agitara la mezcla unos 30 minutos adicionales y entonces se añadió NaOH 1 N (50 ml). Se extrajo la fase acuosa tres veces con DCM, y se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 4-bromo-2-(4-fluorofenilsulfonil)tiazol (0,42 g, rendimiento del 84%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z: 322 (MH⁺, ⁷⁹Br), 324 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₉H₅BrFNO₂S₂: 321 (⁷⁹Br), 323 (⁸¹Br).

Etapa 3. N-(6-(2-(4-Fluorofenilsulfonil)tiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se cargó un RBF con N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,5 g, 1 mmol), 4-bromo-2-(4-fluorofenilsulfonil)tiazol (0,4 g, 1 mmol), Na₂CO₃ 2 M (1 ml, 2 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g, 0,2 mmol) y dioxano (6 ml). Se colocó el matraz en un baño precalentado (95°C) y se dejó que se agitara bajo una atmósfera inerte durante la noche. Se diluyó la mezcla con DMSO y se filtró. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa para dar N-(6-(2-(4-fluorofenilsulfonil)tiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 434 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₂FN₃O₃S₃: 433. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,53 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 98 (método H)

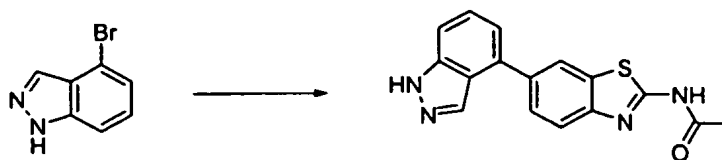


N-(6-(2-oxo-2,3-Dihydrobenzo[d]tiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1: Se suspendieron 4-bromobenzo[d]tiazol-2(3H)-ona (69,9 mg, 0,304 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (124,9 mg, 3,925 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (39,7 mg, 56,6 μmol) y carbonato de sodio (0,30 ml, 2,0 M en agua, 0,60 mmol) en 1,2-dimetoxietano (1,4 ml) y etanol (0,39

ml). Se ajustó el matraz de reacción con un condensador de reflujo y se calentó la disolución en un baño de aceite precalentado (85°C) y se agitó bajo nitrógeno durante 7 horas, momento en el que se dejó que se enfriara lentamente la reacción hasta TA. Tras estar a TA durante 4 días, se añadió más PdCl₂(PPh₃)₂ (37,3 mg) y se reanudó la agitación a 85°C durante 4 horas. Entonces, se enfrió la reacción hasta TA y se filtró a través de una capa de gel de sílice con DCM/MeOH 10:1. Se concentró el filtrado y se purificó en HPLC (MeCN al 10-95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 40 minutos) para proporcionar N-(6-(2-oxo-2,3-dihidrobencod[tiazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida. EM (ESI ion pos.) m/z: 342 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₁N₃O₂S₂: 341.

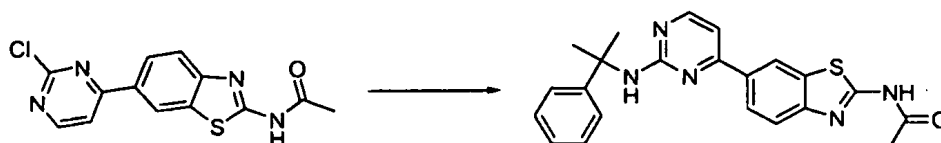
Ejemplo 99



10 N-(6-(1H-Indazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendieron 4-bromo-1H-indazol (96,8 mg, 0,491 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (193,2 mg, 6,072 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (51,5 mg, 44,6 μmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) y se añadió carbonato de sodio (0,50 ml, 2 M en agua, 1,0 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (95°C) y se agitó bajo nitrógeno durante la noche. Entonces se enfrió la mezcla hasta TA y se filtró a través de un lecho de Celite® (tierra de diatomeas). Se concentró el filtrado y se purificó en HPLC (MeCN al 10-95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 40 minutos) para dar N-(6-(1H-indazol-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida. EM (ESI ion pos.) m/z: 309 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₆H₁₂N₄OS: 308.

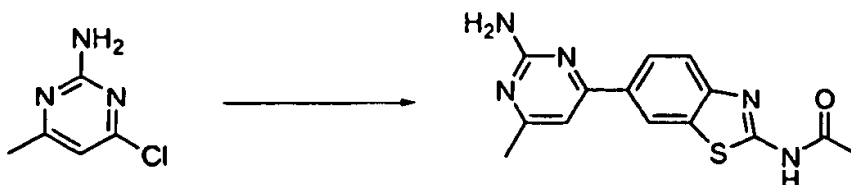
Ejemplo 100



20 N-(6-(6-Metil-2-(2-fenilpropan-2-ilamino)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se calentó una disolución de N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,1 g, 0,3 mmol), cumilamina (0,05 ml, 0,4 mmol), carbonato de cesio (0,05 g, 0,7 mmol) en N,N-DMF con microondas (CEM) a 180°C durante 20 min. Se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC (CH₃CN al 5-100% en agua con TFA al 0,05%) para dar N-(6-(2-(2-fenilpropan-2-ilamino)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 404 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₁N₅OS: 403.

Ejemplo 101



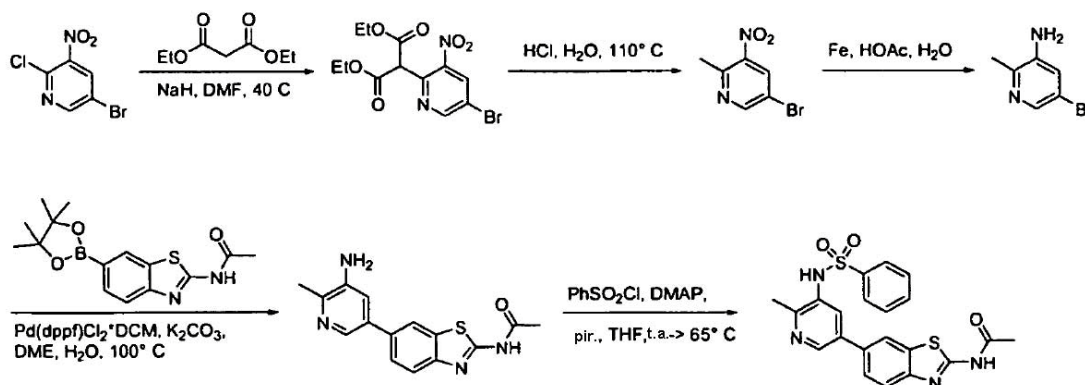
30 N-(6-(2-Amino-6-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

35 A una suspensión de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,115 g, 0,0999 mmol), 4-cloro-6-metilpirimidin-2-amina (0,142 g, 0,999 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,318 g, 0,999 mmol) bajo nitrógeno se añadió carbonato de sodio (1 ml, 2 M en agua, 2 mmol) y entonces 1,4-dioxano (6 ml). Se calentó el matraz en un baño precalentado (90°C) y se agitó bajo una atmósfera inerte durante la noche. Se dejó que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró. Se diluyó el material bruto con DCM y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0-10% en DCM) para dar N-(6-(2-amino-6-metilpirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (200 mg, al 67%) como un sólido marrón. EM (ESI ion pos.) m/z: 300 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₃N₅OS: 299.

Los ejemplos de compuesto 102-105 y 150 (tabla I) se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 1, método A.

Los ejemplos de compuesto 106-109, 118, 122-123, 125-130, 133-135, 138-140, 149, 154, 158 y 160 (tabla I) se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 16, método C.

5 Ejemplo 110 (método I)



N-(6-(6-Metil-5-(fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. 2-(5-Bromo-3-nitropiridin-2-il)malonato de dietilo

10 Se suspendió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 1,28 g, 0,032 mol) en DMF (25 ml) y se añadió lentamente malonato de dietilo (4,0 ml, 26 mmol) por medio de una jeringa a lo largo de 20 minutos, y se añadió más DMF (5 ml) como un aclarado. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos y entonces se añadió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (3,2 g, 14 mmol) como disolución en DMF. Se colocó la reacción en un baño de aceite precalentado (40°C) y se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se extinguió con agua (50 ml) y se dejó que reposara a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3 x 100 ml, 50 ml), entonces EtOAc (100 ml) y Et₂O (50 ml, 2 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, y se llevaron a la siguiente etapa. EM (ESI ion pos.) m/z: 361 (MH⁺, ⁷⁹Br), 363 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₃BrN₂O₆: 360 (⁷⁹Br), 362 (⁸¹Br).

Etapa 2. 5-Bromo-2-metil-3-nitropiridina

20 Se suspendió el material bruto en ácido clorhídrico (5 N, 35 ml, 175 mmol) y se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (110°C) y se agitó durante 5 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se dejó que reposara a lo largo del fin de semana, y entonces se trató con HCl concentrado (10 ml). Se continuó con la agitación a 115°C-120°C durante 2,5 horas, y entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extrajo con Et₂O (4 x 100 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se filtraron a través de un lecho de gel de sílice con hexanos/EtOAc 20:1. Se usaron DCM y MeOH para ayudar a cargar el material bruto en la columna. Se recogieron las fracciones con el producto, se concentraron y se secaron a alto vacío para producir 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina (1,808 g, 88% de pureza, rendimiento del 62% a lo largo de dos etapas. EM (ESI ion pos.) m/z: 217 (MH⁺, ⁷⁹Br), 219 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₆H₅BrN₂O₂: 216 (⁷⁹Br), 218 (⁸¹Br).

30 Etapa 3. 5-Bromo-2-metilpiridin-3-amina

35 Se suspendió 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina (1,808 g, 8,33 mmol) en ácido acético glacial (16 ml) y agua (4 ml) y se añadió polvo de hierro (1,411 g, 25,3 mmol) en partes a lo largo de 5 minutos. Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 70 minutos, usando un baño de agua para enfriar el matraz de reacción. Entonces, se diluyó la reacción con EtOAc (20 ml) y se vertió la suspensión en NaOH 5 N (50 ml). Se filtró la emulsión a través de un lecho de Celite[®] (tierra de diatomeas), que se lavó con agua y EtOAc. Se extrajeron las fases separadas y la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para producir 5-bromo-2-metilpiridin-3-amina. EM (ESI ion pos.) m/z: 187 (MH⁺, ⁷⁹Br), 189 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₆H₇BrN₂: 186 (⁷⁹Br), 188 (⁸¹Br).

Etapa 4. N-(6-(5-Amino-6-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

40 Se suspendieron 5-bromo-2-metilpiridin-3-amina (224,9 mg, 1,202 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (413,7 mg, 1,300 mmol), carbonato de potasio (549,4 mg, 3,975 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂*DCM (108,7 mg, 0,133 mmol) en DME (5,0 ml) y agua (1,25 ml), y se ajustó el

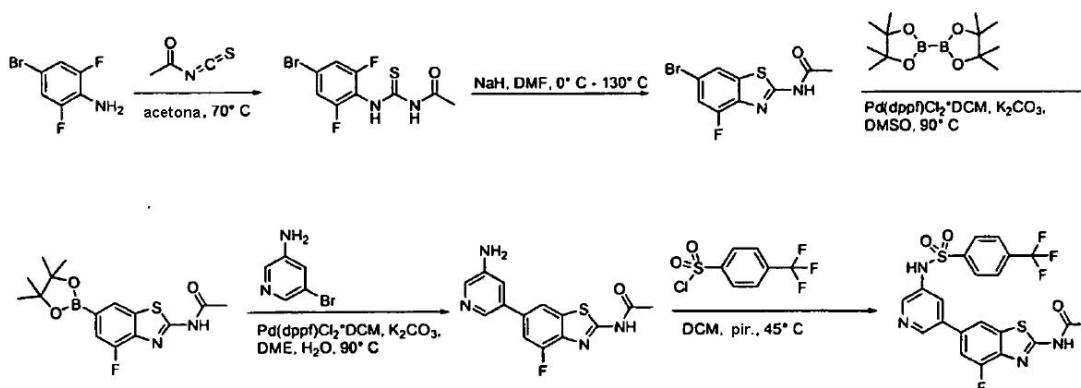
matraz con un condensador de reflujo y se burbujeó argón a través del mismo durante aproximadamente 15 segundos. Entonces, se colocó el matraz en un baño de aceite precalentado (100°C) y se agitó bajo argón durante 80 minutos. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se retiró la fase acuosa por medio de una pipeta. Entonces se concentró la reacción, se trató con MeOH y se filtró. Se lavó el sólido con MeOH, agua, MeOH y Et₂O. Entonces se recogió el sólido y se secó a alto vacío para producir N-(6-(5-amino-6-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (179,7 mg, rendimiento del 50%). EM (ESI ion pos.) m/z: 299. Masa exacta calculada para C₁₅H₁₄N₄OS: 298.

Etapa 5. N-(6-(6-Metil-5-(fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendieron N-(6-(5-amino-6-metilpiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (101,9 mg, 0,342 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4,2 mg, 0,034 mmol) en piridina (2,0 ml) y THF (2,0 ml) y se añadió cloruro de bencenosulfonilo (0,21 ml, 1,637 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Tras 1 día, se añadió más DMAP (21,3 mg) y se continuó con la agitación. Tras aproximadamente 2 horas, se añadió más cloruro de bencenosulfonilo (0,18 ml) y se continuó con la agitación. Tras 3,5 horas, se puso el matraz en un baño de aceite precalentado (65°C) y se continuó con la agitación. Tras 45 minutos, CLEM muestra la mayor parte de producto, por lo que se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (de DCM/MeOH de 20:1 a 10:1 a DCM/amoniaco 2 N en MeOH 10:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron, se trataron con DCM y se filtraron. Se lavó el sólido con DCM y Et₂O, se secó a alto vacío para producir N-(6-(6-metil-5-(fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (38,0 mg, rendimiento del 25%). EM (ESI ion pos.) m/z: 439. Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₃S₂: 438.

Los ejemplos de compuesto 111-116 y 142 (tabla I) se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 110, método I.

Ejemplo 117 (Método J)



N-(4-Fluoro-6-(5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. 1-Acetil-3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)tiourea

Se disolvió 4-bromo-2,6-difluorobencenamina (2,514 g, 12,1 mmol) en acetona (75 ml) y se añadió isotiocianato de etanoilo (1,30 ml, 14,8 mmol). Se ajustó el matraz de reacción con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (70-74°C) y se agitó la reacción bajo nitrógeno durante 90 minutos. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (200 ml), y se filtró la suspensión resultante. Se lavó el sólido con agua, se recogió y se secó a alto vacío en un baño de agua (60°C) para producir 1-acetil-3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)tiourea (3,435 g, 93% de pureza, rendimiento del 85%). EM (ESI ion pos.) m/z: 309 (MH⁺, ⁷⁹Br), 311 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₉H₇BrF₂N₂OS 308 (⁷⁹Br), 310 (⁸¹Br).

Etapa 2. N-(6-Bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se disolvió 1-acetil-3-(4-bromo-2,6-difluorofenil)tiourea (3,356 g, 10,86 mmol) en DMF (100 ml) y se enfrió el matraz bajo nitrógeno en un baño de agua helada. Entonces se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 512,6 mg, 12,82 mmol) y se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Entonces se puso el matraz de reacción en un baño de aceite precalentado (130°C) y se agitó bajo nitrógeno durante una hora adicional. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua desionizada (300 ml) y se filtró. Se lavó el sólido con agua y entonces se secó por succión durante la noche para producir N-(6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida (3,205 g, ~100%). EM (ESI ion pos.) m/z: 289 (MH⁺, ⁷⁹Br), 291 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₉H₆BrFN₂OS 288 (⁷⁹Br), 290 (⁸¹Br).

Etapa 3. N-(4-Fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendieron N-(6-bromo-4-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)acetamida (2,935 g, 10,15 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-

(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (3,102 g, 12,22 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (765,1 mg, 1,046 mmol) y acetato de potasio (3,038 g, 30,96 mmol) en DMSO (40 ml) y se burbujeó argón a través del mismo durante aproximadamente 30 segundos. Entonces se puso el matraz en un baño de aceite precalentado (90°C) y se agitó bajo argón por 7 horas y 15 minutos, y entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se dejó que reposara durante la noche. Se filtró la reacción a través de un lecho de Celite® (tierra de diatomeas), que se lavó con DCM y MeOH. Se concentró el filtrado, se trató con DCM y se filtró. Se lavó el sólido con DCM y se concentró el filtrado. Se desechó el sólido, mientras que se purificó el filtrado en gel de sílice (~3 pulgadas, DCM/MeOH de 20:1 a 10:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron, se trataron con Et₂O y se filtraron. Tanto el sólido como el filtrado contienen producto mediante CLEM, por lo que se combinaron, se concentraron y se trataron con hexanos. Se decantó el lavado de hexanos y se produjo precipitación. Se filtró esta suspensión de hexanos. El filtrado precipitó, y se decantó y se desechó el líquido. Se combinaron el sólido restante más el sólido recogido mediante la filtración con el sólido original y se secaron a alto vacío, primero en un baño de agua (~60°C) con un matraz kugelrohr para recoger el DMSO residual, y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Se purificó de nuevo el material en gel de sílice (~3 pulgadas, de DCM/MeOH 20:1 a DCM/MeOH 15:1) para producir N-(4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (4,237 g, 65% de pureza, rendimiento del 81%). EM (ESI ion pos.) m/z: 337. Masa exacta calculada para C₁₅H₁₈BFN₂O₃S 336.

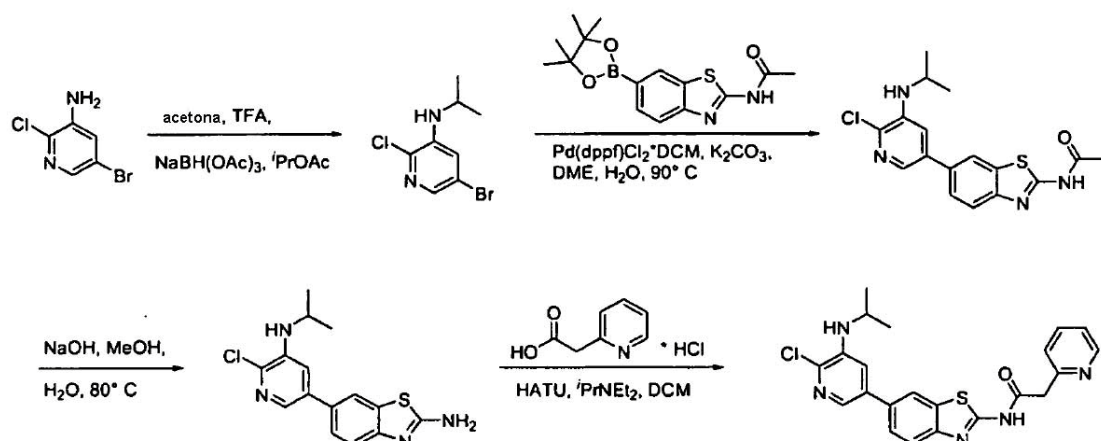
Etapas 4 y 5. N-(4-Fluoro-6-(5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Véase el método E para el procedimiento sobre cómo llevar a cabo las etapas 4 y 5.

20 Para el compuesto final: EM (ESI ion pos.) m/z: 511. Masa exacta calculada para C₂₁H₁₄F₄N₄O₃S₂ 510.

Los ejemplos de compuesto 131, 137, 143 y 148 (tabla I) se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 117, método J en combinación con uno o más de los métodos A, C y D.

Ejemplo 141 (método K)



25 N-(6-(6-Cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(piridin-2-il)acetamida

Etapas 1. 5-Bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-3-amina

Se disolvió 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (1,889 g, 9,1 mmol) en acetato de isopropilo (20 ml) y se añadieron acetona (0,81 ml, 11 mmol), ácido trifluoroacético (1,40 ml, 18 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,34 g, 11 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante casi 4,5 horas y entonces se extinguió con hidróxido de sodio al 10% en agua (~20 ml) para aumentar el pH hasta aproximadamente 9. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para producir 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-3-amina (2,33 g, 89% de pureza, rendimiento del 100%). EM (ESI ion pos.) m/z: 249 (MH⁺, ⁷⁹Br), 251 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₈H₁₀BrClN₂ 248 (⁷⁹Br), 250 (⁸¹Br).

35 Etapas 2. N-(6-(6-Cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendieron 5-bromo-2-cloro-N-isopropilpiridin-3-amina (127,6 mg, 0,511 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (191,5 mg, 0,602 mmol), carbonato de potasio (317,8 mg, 2,299 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (42,9 mg, 0,0526 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) y agua (0,5 ml). Se burbujeó argón a través de la suspensión durante aproximadamente 15 segundos, y entonces se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (100°C) y se agitó bajo argón durante 100 minutos. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se concentró y se trató con DCM y MeOH. Se

decantaron estos lavados orgánicos, se concentraron, se trataron con agua y se filtraron. Se lavó el sólido con agua y se desechó el filtrado. También se lavó el sólido con MeOH y Et₂O, pero el filtrado y sólido contienen producto. Se combinaron el sólido y filtrado, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice (de DCM/MeOH de 25:1 a 20:1 a DCM/amoniaco 2 N en MeOH 15:1) para producir N-(6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (64,5 mg, rendimiento del 35%). EM (ESI ion pos.) m/z: 361. Masa exacta calculada para C₁₇H₁₇ClN₄OS 360.

Etapa 3. 6-(6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina

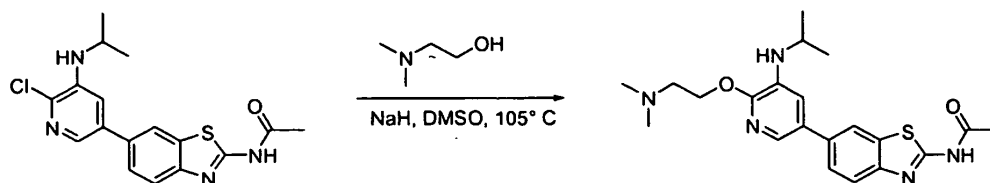
Se suspendió N-(6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (123,6 mg, 342,5 μmol) en MeOH (2,2 ml) y se añadieron hidróxido de sodio (89,90 mg, 2248 μmol) y agua (0,44 ml). Se ajustó el matraz de reacción con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (80°C), y se agitó la reacción durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se trató con HCl 5 N para neutralizar la disolución y se dejó que reposara durante la noche. Entonces se extrajo con DCM/MeOH 10:1, y se combinaron los extractos orgánicos, se concentraron y se purificaron en una columna de gel de sílice (de DCM/MeOH 20:1 a DCM/amoniaco 2 N en MeOH 15:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron y se trataron con Et₂O y MeOH. Se decantaron los lavados de MeOH, y se recogió el sólido y se secó a alto vacío para producir 6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (18,2 mg, rendimiento del 17%). EM (ESI ion pos.) m/z: 319. Masa exacta calculada para C₁₅H₁₅ClN₄S 318.

Etapa 4. N-(6-(6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(piridin-2-il)acetamida

Se suspendieron 6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (121,8 mg, 0,382 mmol) y HATU (215,9 mg, 0,568 mmol) en DCM (2,9 ml) y se añadieron diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) y clorhidrato de ácido 2-piridilacético (94,3 mg, 0,543 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH 20:1). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron y se purificaron en HPLC (MeCN a del 10% al 100%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 30 minutos). Se recogieron las fracciones con producto, se concentraron y se secaron a alto vacío en un baño de agua (~50°C), entonces a temperatura ambiente durante la noche para producir N-(6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(piridin-2-il)acetamida (57,5 mg, rendimiento del 34%). EM (ESI ion pos.) m/z: 438. Masa exacta calculada para C₂₂H₂₀ClN₅OS 437.

Los ejemplos de compuesto 132, 144, 151 y 155 (tabla I) se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 141, método K.

Ejemplo 159 (método L)

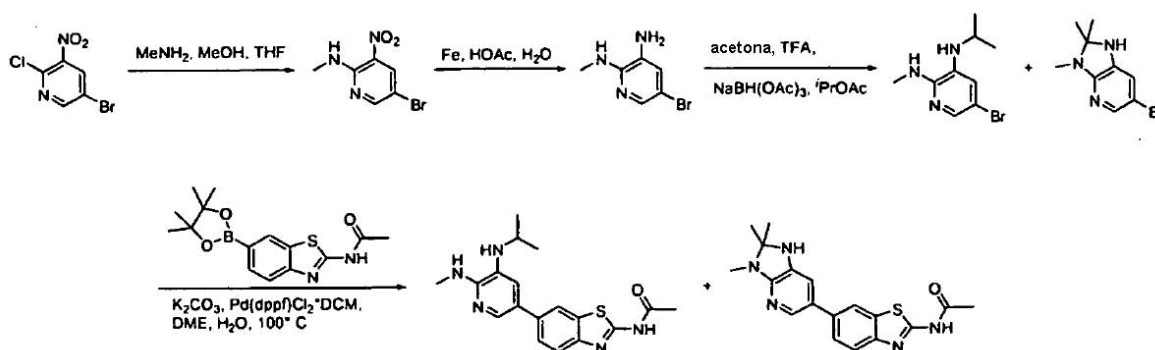


N-(6-(6-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se disolvió 2-(dimetilamino)etanol (140,2 mg, 1,573 mmol) en DMSO (1,5 ml) y se añadió hidruro de sodio (85,8 mg, al 60% en aceite mineral, 2,15 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante casi 2 horas y entonces se añadió N-(6-(6-cloro-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (102,5 mg, 0,2840 mmol). Se puso el matraz en un baño de aceite precalentado (105°C) y se agitó bajo nitrógeno (se añadió un condensador de reflujo tras aproximadamente 5 minutos). Tras 90 minutos, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se extinguió con agua. Se extrajo la reacción con DCM/MeOH 10:1, pero el producto es soluble en agua, por lo que se combinaron las fases orgánica y acuosa, se concentraron y se filtraron a través de un lecho de Celite® (tierra de diatomeas), que se lavó con DCM y MeOH. Se concentró este filtrado y se purificó en una columna de gel de sílice (de DCM/MeOH 20:1 a DCM/amoniaco 2 N en MeOH 15:1 a DCM/amoniaco 2 N en MeOH 10:1) para producir N-(6-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(isopropilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (39,4 mg, rendimiento del 34%). EM (ESI ion pos.) m/z: 414. Masa exacta calculada para C₂₁H₂₇N₅O₂S 413.

Los ejemplos de compuesto 124, 145 y 153 (tabla I) se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 159, método L.

Ejemplos 147 y 157 (método M)



N-(6-(5-(Isopropilamino)-6-(metilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (ejemplo 147) y N-(6-(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (ejemplo 157)

Etapa 1. 5-Bromo-N-metil-3-nitropiridin-2-amina

- 5 Se disolvió 5-bromo-2-cloro-3-nitropiridina (456 mg, 1920 μ mol) en MeOH (6,0 ml) y se añadió metilamina, disolución 2,0 M en tetrahidrofurano (2,5 ml, 5,0 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 6 horas, se dejó que reposara a temperatura ambiente durante la noche y entonces se llevó el material concentrado directamente a la siguiente etapa.

Etapa 2. 5-Bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina

- 10 Se disolvió el material bruto en ácido acético (10 ml) y agua (2,5 ml) y se añadió hierro (445 mg, 7,97 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos y entonces se vertió en NaOH 5 N (40 ml), y se enfrió brevemente la suspensión en un baño de agua helada. Entonces, se filtró la suspensión a través de un lecho de Celite® (tierra de diatomeas), que se lavó con agua, EtOAc y DCM/MeOH 10:1. Se separó la disolución bifásica y se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH 10:1. Se lavaron de nuevo los lechos de Celite® (tierra de diatomeas) con MeOH, y se combinó este filtrado con los extractos orgánicos, se concentró y se secó a alto vacío en un baño de agua (~60°C) para producir 5-bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina (427 mg, ~100%).

La CLEM respalda la estructura del compuesto (pico a 0,7 minutos con m/e de 202 y 204). Compuesto aislado con un rendimiento de ~100% a lo largo de 2 etapas. EM (ESI ion pos.) m/z: 202 (MH^+ , ^{79}Br), 204 (MH^+ , ^{81}Br). Masa exacta calculada para $C_6H_8BrN_3$ 201 (^{79}Br), 203 (^{81}Br).

Etapa 3. 5-Bromo-N3-isopropil-N2-metilpiridin-2,3-diamina y 6-bromo-2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina

- 25 Se disolvió 5-bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina (54,4 mg, 0,269 mmol) en acetato de isopropilo (1,5 ml) y se añadieron acetona (23 μ l, 0,31 mmol), ácido trifluoroacético (0,045 ml, 0,58 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0,30 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas y entonces se añadió más acetona (0,040 ml) junto con TFA (0,090 ml) y acetato de isopropilo (0,5 ml). Entonces se agitó la reacción durante la noche. Se repitió esta reacción a mayor escala usando 5-bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina (288 mg, 1,43 mmol), ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,30 ml, 3,9 mmol), acetona (0,13 ml, 1,8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (352 mg, 1,66 mmol). Entonces, se vertieron ambas reacciones en agua (25 ml) y se añadió hidróxido de sodio sólido para aumentar el pH hasta aproximadamente 10. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío para producir 5-bromo-N3-isopropil-N2-metilpiridin-2,3-diamina y 6-bromo-2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina (399 mg, rendimiento combinado del 97%).

5-Bromo-N3-isopropil-N2-metilpiridin-2,3-diamina: EM (ESI ion pos.) m/z: 244 (MH^+ , ^{79}Br), 246 (MH^+ , ^{81}Br). Masa exacta calculada para $C_9H_{14}BrN_3$ 243 (^{79}Br), 245 (^{81}Br).

- 35 6-Bromo-2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridina: EM (ESI ion pos.) m/z: 242 (MH^+ , ^{79}Br), 244 (MH^+ , ^{81}Br). Masa exacta calculada para $C_9H_{12}BrN_3$ 241 (^{79}Br), 243 (^{81}Br).

Etapa 4. N-(6-(5-(Isopropilamino)-6-(metilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida y N-(6-(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

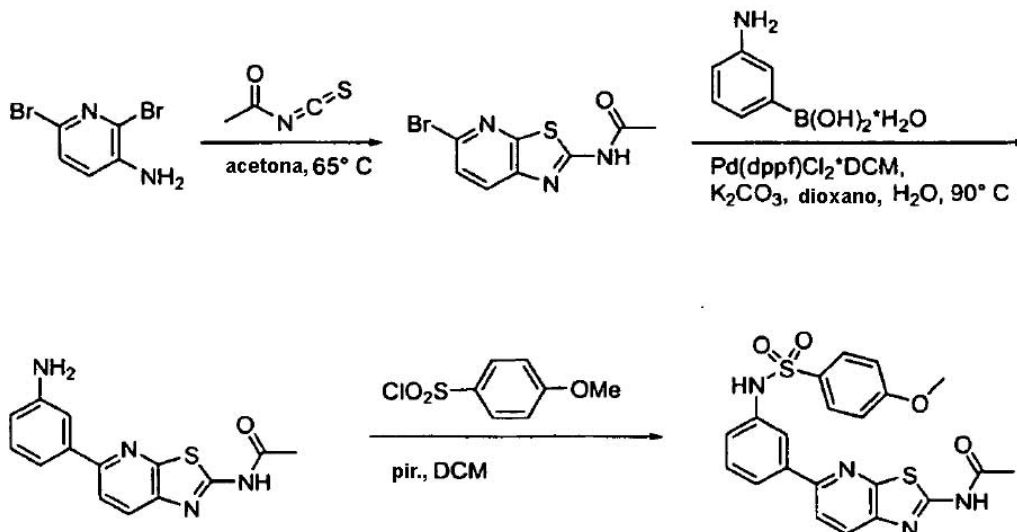
- 40 Se prepararon estos compuestos siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 141, método K, etapa 2. Se aisló N-(6-(5-(isopropilamino)-6-(metilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida con un rendimiento del 1%. EM (ESI ion pos.) m/z: 356. Masa exacta calculada para $C_{18}H_{21}N_5OS$ 355.

Se aisló N-(6-(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida con un rendimiento del 1%. EM (ESI ion pos.) m/z: 354. Masa exacta calculada para $C_{18}H_{19}N_5OS$ 353.

Ejemplo 152

N-(6-(5-Amino-6-(metilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se preparó este compuesto usando 5-bromo-N2-metilpiridin-2,3-diamina y siguiendo el procedimiento explicado en el método M, etapa 2 anterior. EM (ESI ion pos.) m/z: 314. Masa exacta calculada para C₁₅H₁₅N₅OS 313.

5 Ejemplo 146 (método N)

N-(5-(3-(4-Metoxifenilsulfonamido)fenil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acetamida

Etapas 1. N-(5-Bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida

10 Se disolvió 2,6-dibromopiridin-3-amina (4,235 g, 16,8 mmol) en acetona y se añadió isotiocianato de acetilo (1,85 ml, 21,0 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (65-70°C) y se agitó bajo nitrógeno durante 2,5 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se filtró. Se lavó el sólido con agua, bicarbonato de sodio saturado y agua de nuevo, y entonces se recogió y se secó a alto vacío para producir N-(5-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (5,54 g, rendimiento > 100%). EM (ESI ion pos.) m/z: 272 (MH⁺, ⁷⁹Br), 274 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₈H₆BrN₃OS 271 (⁷⁹Br), 273 (⁸¹Br).

Etapas 2. N-(5-(3-Aminofenil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (ejemplo 156)

20 Se suspendieron N-(5-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (1,504 g, 5,527 mmol), ácido 3-aminofenilborónico monohidratado (1,316 g, 8,493 mmol), complejo de Pd(dppf)Cl₂-DCM (604,4 mg, 0,7401 mmol) y carbonato de potasio (2,292 g, 16,58 mmol) en 1,4-dioxano (45 ml) y se añadió agua (15 ml). Se burbujeó argón a través de la disolución durante aproximadamente 30 segundos, y entonces se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (90-99°C) y se agitó bajo argón durante 4 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se filtró y se lavó el sólido con DCM y MeOH. Se concentró el filtrado, se trató con DCM y MeOH, y se filtró. Se recogió el sólido y se apartó, y se concentró el filtrado, se trató con Et₂O y se filtró. Se lavó el sólido con Et₂O. Se combinó este sólido con el primer lote y se secó a alto vacío en primer lugar a temperatura ambiente y entonces a ~50°C. Se trató este sólido con agua desionizada y se filtró, y se lavó el sólido con agua, se recogió y se secó a alto vacío en un baño de agua (~50°C) para producir N-(5-(3-aminofenil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (1,22 g, rendimiento del 78%). EM (ESI ion pos.) m/z: 285. Masa exacta calculada para C₁₄H₁₂N₄OS 284.

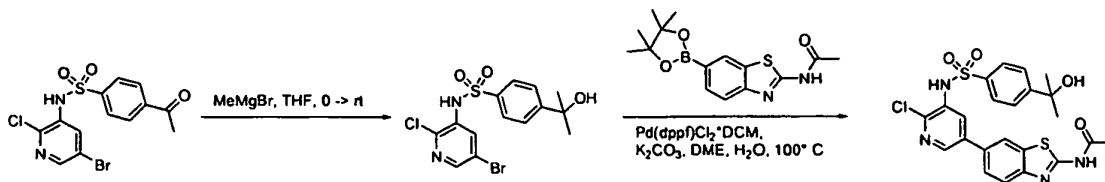
Etapas 3. N-(5-(3-(4-Metoxifenilsulfonamido)fenil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acetamida

30 Se suspendió N-(5-(3-aminofenil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (102,6 mg, 0,361 mmol) en DCM (2,7 ml) y se añadieron piridina (0,050 ml, 0,61 mmol) y cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (107,2 mg, 0,519 mmol). Se agitó la reacción bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 100 minutos. Se trató la reacción con Et₂O y se filtró. Se lavó el sólido con Et₂O, MeOH y Et₂O, entonces se recogió y se purificó en HPLC (MeCN a del 10% al 95%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 30 minutos) para producir N-(5-(3-(4-metoxifenilsulfonamido)fenil)tiazol[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (62,7 mg, rendimiento del 38%). EM (ESI ion pos.) m/z: 455. Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₄S₂ 454.

Ejemplo 136

N-(5-(3-(4-Metilfenilsulfonamido)fenil)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida

Se preparó este compuesto usando 4-metil-N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)bencenosulfonamida y N-(5-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida y siguiendo el procedimiento en el ejemplo 146, método N, etapa 2 anterior. EM (ESI ion pos.) m/z: 439. Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₃S₂ 438.

5 Ejemplo 161 (método O)

N-(6-(6-Cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-(2-hidroxiopropan-2-il)bencenosulfonamida

10 Se disolvió 4-acetil-N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)bencenosulfonamida (123,5 mg, 0,317 mmol) en THF (2,6 ml) y se enfrió en un baño de agua helada bajo nitrógeno. Entonces se añadió bromuro de metilmagnesio (0,65 ml, disolución 1,4 M en tolueno/tetrahidrofurano (75:25), 0,91 mmol) por medio de una jeringa, y se dejó que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas y 45 minutos, se añadió más bromuro de metilmagnesio (0,50 ml) y se continuó con la agitación a temperatura ambiente. Tras 75 minutos, se añadió más bromuro de metilmagnesio (0,93 ml) y se continuó con la agitación. Tras otra hora, se extinguió la reacción con cloruro de amonio saturado. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM/MeOH 10:1. Se combinaron los extractos orgánicos, se concentraron y se llevaron a la siguiente etapa. EM (ESI ion pos.) m/z: 405 (MH⁺, ⁷⁹Br), 407 (MH⁺, ⁸¹Br). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₄BrClN₂O₃S 404 (⁷⁹Br), 406 (⁸¹Br).

Etapa 2. N-(6-(6-Cloro-5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

20 Se preparó este compuesto siguiendo el procedimiento explicado en el método K, etapa 2 anterior. EM (ESI ion pos.) m/z: 517. Masa exacta calculada para C₂₃H₂₁ClN₄O₄S₂ 516.

El ejemplo de compuesto 119 (tabla I) se preparó de una manera análoga al ejemplo de compuesto 161, método O.

Ejemplo 162

N-(6-(6-Cloro-5-(4-fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Etapa 1. 3-[N,N-Bis(4-fluorofenilsulfonil)amino]-5-bromo-2-cloropiridina.

25 Se calentó una disolución de 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (0,94 g, 4,5 mmol) (Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (Aldrich, St. Louis, MO) (1,73 g, 8,9 mmol) en piridina (20 ml) en un tubo para microondas a 100°C durante 15 minutos. Se concentró la mezcla a vacío y se lavó el residuo con EtOAc que contenía una pequeña cantidad de MeOH para dar el producto deseado como un sólido blanco (2,0 g).

Etapa 2. N-(6-(6-Cloro-5-(4-fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

30 A una disolución de N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,22 g, 0,71 mmol) y 3-[N,N-bis(4-fluorofenilsulfonil)amino]-5-bromo-2-cloropiridina (0,37 g, 0,71 mmol) en dioxano (3 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso (al 10%, 1,0 ml) seguido por Pd FibreCat[®] (catalizador homogéneo anclado, Johnson Matthey, West Deptford, NJ) (20 mg) en un vial para microondas. Se calentó la reacción hasta 100°C durante 12 minutos. Entonces se filtró la mezcla. Se diluyó el filtrado con NaHCO₃ (40 ml) y con EtOAc (60 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC prep. para dar el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (0,010 g).

35 Se agitó el sólido filtrado, principalmente la bis(sulfonamida), en una mezcla de dioxano (20 ml) y Na₂CO₃ acuoso (al 10%) a TA. Tras la finalización de la reacción, se recogió el sólido y se recristalizó en disolución de MeOH/CHCl₃ para dar N-(6-(6-cloro-5-(4-fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida adicional (0,10 g). EM (ESI ion pos.) m/z: calculada para C₂₀H₁₄ClF₂N₄O₃S₂: 476,0; hallado: 476,9 (MH⁺). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 7,44 (t, J=8,77 Hz, 2 H) 7,67-7,77 (m, 1 H) 7,77-7,89 (m, 3 H) 8,04 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=1.46 Hz, 1 H) 8,64 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H) 12,46 (s, 1 H).

Ejemplo 163

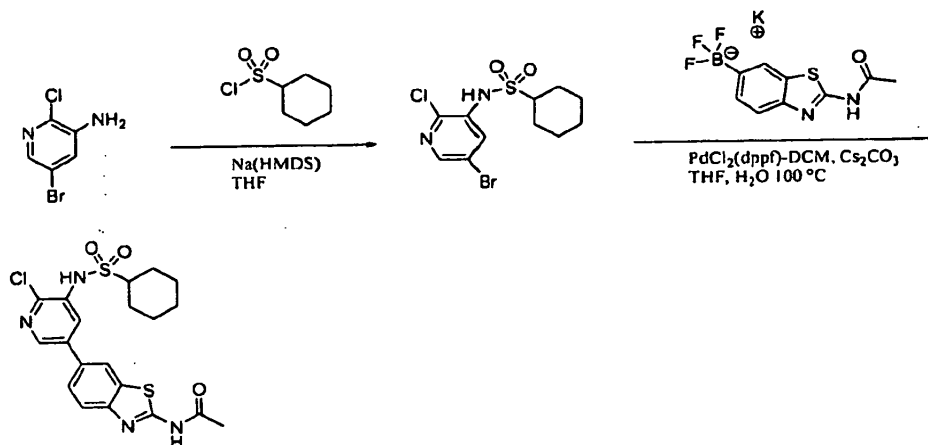
N-(6-(6-Cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Etapa 1. N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida.

Se calentó una disolución de cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (1 g, 5 mmol) y 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (0,45 g, 2 mmol) en 15 ml de piridina en un vial para microondas a 100°C durante 20 minutos. Entonces se concentró la mezcla a vacío y se purificó el residuo mediante una columna de cromatografía en gel de sílice para dar primero el compuesto de disulfonamida (0,5 g, rendimiento del 42%): ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,92 (s, 6 H) 6,94-7,09 (m, 4 H) 7,59 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 7,81-7,98 (m, 4 H) 8,50 (d, J=2,34 Hz, 1 H); y entonces el compuesto de monosulfonamida N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (0,4 g, rendimiento del 49%): ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,86 (s, 3 H) 6,84-7,06 (m, 3 H) 7,68-7,83 (m, 2 H) 8,08-8,21 (m, 2 H).

Etapa 2. N-(6-(6-Cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Se calentó una mezcla de N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,18 g, 0,6 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (0,15 g, 0,4 mmol) y Pd FibreCat[®] en 1 ml de Na₂CO₃ al 10% y 3 ml de dioxano a 100°C durante 12 minutos. Entonces se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío, se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc y se recristalizó en MeOH para dar un sólido blanco N-(6-(6-cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,08 g, rendimiento del 41%). EM (ESI ion pos.) m/z: Calculado para C₂₁H₁₇ClN₄O₄S₂: 488,0; hallado: 489,0 (MH⁺). ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 6,97-7,07 (m, 2 H) 7,66 (dd, J=8,48, 1,90 Hz, 1 H) 7,70-7,78 (m, 2 H) 7,81-7,90 (m, 2 H) 8,11 (d, J=1,61 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=2,34 Hz, 1 H).

Ejemplo 171 (método P)

20 N-(6-(6-Cloro-5-(ciclohexanosulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)ciclohexanosulfonamida

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra agitadora, se le añadió 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,250 g, 1 mmol) mientras estaba bajo atmósfera inerte. Se disolvió el sólido en THF (10 ml, 122 mmol), entonces se añadió a la mezcla bis(trimetilsilil)amida de sodio (0,650 g, 3 mmol) y se dejó que se agitara 5 minutos. Entonces se añadió en la mezcla cloruro de ciclohexanosulfonilo (0,5 ml, 4 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla durante la noche, mientras estaba bajo atmósfera inerte. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto y una pequeña cantidad de material de bis-sulfona en la mezcla. Se diluyó la mezcla con DCM y agua. Se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se disolvió el material bruto en metanol (5 ml), entonces se añadió carbonato de potasio (0,250 g) a la mezcla con agitación. Tras 20 minutos, se monitorizó el avance de la reacción de desulfonilación mediante CL/EM, lo que mostró principalmente producto deseado. Se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO, en un gradiente de acetato de etilo al 1-15%/hexanos. Esto dio N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)ciclohexanosulfonamida (0,140 g, rendimiento del 33%) como un sólido amorfo blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 354 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₁H₁₄BrClN₂O₂S: 353. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d): 1,15-1,35 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 1H), 1,70 (d, J=4,52 Hz, 1H), 1,73 (s, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,92 (d, J=11,54 Hz, 1H), 2,11-2,22 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 8,15-8,22 (m, 2H).

Etapa 2. N-(6-(6-Cloro-5-(ciclohexanosulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

40 A un vial para microondas equipado con una barra agitadora y cargado con potasio-6-trifluoroborato-1-il)benzotiazol-2-il)acetamida (0,083 g, 0,28 mmol), carbonato de cesio (0,190 g, 0,59 mmol), cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II)-DCM (0,029 g, 0,036 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)ciclohexanosulfonamida (0,070 g, 0,20 mmol) en THF (2 ml). Entonces se añadió agua (0,5 ml) a la mezcla. Se

5 tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax[®] (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en el material. Se extrajo la fase orgánica desde el vial para microondas por medio de una pipeta a un matraz de fondo redondo, se diluyó con acetonitrilo y ácido trifluoroacético (0,05 ml). Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(6-cloro-5-(ciclohexanosulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,070 g, rendimiento del 76%) como un sólido cristalino amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 465 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₀H₂₁ClN₄O₃S₂: 464. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,16 (s, 1H), 1,28 (d, J=12,05 Hz, 2H), 1,44 (d, J=11,54 Hz, 2H), 1,62 (d, J=11,54 Hz, 1H), 1,78 (s, 2H), 2,14 (d, J=11,04 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 7,52 (d, J=11,54 Hz, 2H), 7,56 (s, 2H), 7,75 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,03 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 12,45 9s, 1H).

Los ejemplos de compuesto 172-179 se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 171, método P.

Ejemplo 172

N-(6-(6-Cloro-5-(3-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

15 EM (ESI ion pos.) m/z: 527 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₄ClF₃N₄O₃S₂: 526. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 7,46 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,64-7,89 (m, 5H), 8,02 (s, 1H), 8,05 (d, J=10,54 Hz, 2H), 12,40 (s, 1H).

Ejemplo 173

N-(6-(5-(3-Terc-butilfenilsulfonamido)-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

20 EM (ESI ion pos.) m/z: 516 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₃ClN₄O₃S₂: 515. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,22 (s, 9H), 2,23 (s, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,62-7,75 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).

Ejemplo 174

N-(6-(6-Cloro-5-(4-hidroxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

25 EM (ESI ion pos.) m/z: 475 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₅ClN₄O₄S₂: 474. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,21 (s, 3H), 6,74 (s, 2H), 7,40-7,82 (m, 5H), 8,03 (d, 1H), 12,41 (s, 1H).

Ejemplo 175

N-(6-(6-Cloro-5-(3,5-diclorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

30 EM (ESI ion pos.) m/z: 528 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₃Cl₃N₄O₃S₂: 527. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,63 (s, 1H), 2,07 (s, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,67 (s, 6H), 7,83 (s, 2H).

Ejemplo 176

N-(6-(6-Cloro-5-(3,5-difluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

35 EM (ESI ion pos.) m/z: 495 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₃ClF₂N₄O₃S₂: 494. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,16-2,26 (m, 3H), 7,28 (t, J=9,29 Hz, 1H), 7,36 (d, J=5,02 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,74 (d, J=2,01 Hz, 2H), 7,78 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 12,40 (s, 1H).

Ejemplo 177

N-(6-(6-Cloro-5-(propilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

40 EM (ESI ion pos.) m/z: 425 (MH+). Masa exacta calculada para C₁₇H₁₇ClN₄O₃S₂: 424. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,96 (t, J=7,53 Hz, 3H), 1,67-1,78 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,97 (s, 2H), 7,67 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 12,41 (s, 1H).

Ejemplo 178

N-(6-(5-(Butilsulfonamido)-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

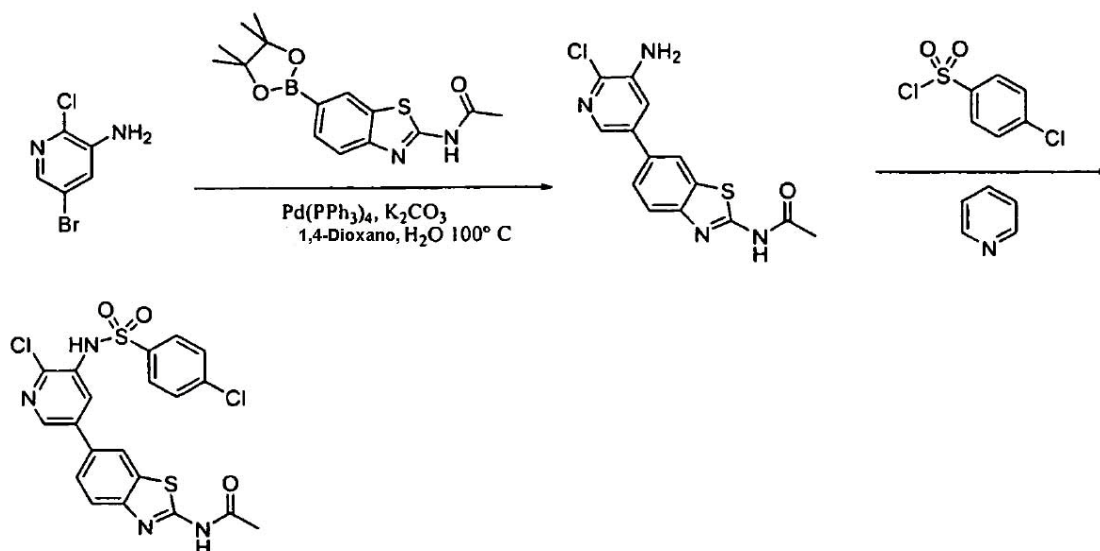
45 EM (ESI ion pos.) m/z: 439 (MH+). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₉ClN₄O₃S₂: 438. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 0,88 (t, J=7,34 Hz, 3H), 1,41 (d, J=7,43 Hz, 2H), 1,74 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,11 (d, J=1,56 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

Ejemplo 179

N-(6-(6-Cloro-5-(propan-2-ilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 425 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₇H₁₇ClN₄O₃S₂: 424. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,18 (d, J=6,02 Hz, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,83-2,94 (m, 1H), 7,47 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 180 (método O)



5

N-(6-(6-Cloro-5-(4-clorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapas 1. N-(6-(5-Amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se suspendieron 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (1,00 g, 4,82 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (1,73 g, 5,45 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,836 g, 0,723 mmol) y carbonato de potasio (2,20 g, 15,9 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) con agua (2,5 ml). Se burbujeó argón a través de la suspensión durante aproximadamente 30 segundos. Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de calor (100°C). Se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado. Se dejó que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el precipitado con hexanos para dar N-(6-(5-amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,500 g, rendimiento del 32,5%) como un sólido cristalino marrón. EM (ESI ion pos.) m/z: 319 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₁ClN₄OS: 318. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,65 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 12,41 (s, 1H).

20

Etapas 2. N-(6-(6-Cloro-5-(4-clorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se disolvió N-(6-(5-amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,040 g, 0,13 mmol) en piridina (1 ml), entonces se añadió a la mezcla cloruro de 4-clorobenceno-1-sulfonilo (0,026g, 0,13 mmol) mientras se agitaba. Se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante 3 días. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO en un gradiente de metanol al 0-10%/DCM. Se combinaron las fracciones con material deseado y se concentraron a vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo y se dejó que se agitara 10 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo/hexanos 1:1 para dar N-(6-(6-cloro-5-(4-clorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,015 g, rendimiento del 24%) como un sólido cristalino blanco. EM (ESI ion pos.) m/z: 494 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₃S₂: 493. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H), 5,73 (s, 1H), 7,48-8,17 (m, 7H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

25

30

Los ejemplos de compuesto 181-193 se prepararon mediante métodos análogos al ejemplo de compuesto 180, método Q.

35

Ejemplo 181

N-(6-(6-Cloro-5-(fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 459 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{15}ClN_4O_3S_2$: 458. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,23 (s, 3H), 7,60 (t, J=7,53 Hz, 2H), 7,69 (t, J=7,28 Hz, 2H), 7,75-7,87 (m, 3H), 8,00 (d, J=2,51 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,62 (d, J=2,01 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

Ejemplo 182

5 N-(6-(6-Cloro-5-(4-(difluorometoxi)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 525 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{15}ClF_2N_4O_4S_2$: 524. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 2,23 (s, 3H), 7,37 (d, J=8,77 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,80-7,87 (m, 3H), 8,02 (d, J=2,34 Hz, 1H), 8,34 (d, J=1,46 Hz, 1H), 8,63 (d, J=2,19 Hz, 1H), 10,49 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

Ejemplo 183

10 N-(6-(6-Cloro-5-(3-fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 477 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{14}ClFN_4O_3S_2$: 476. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,23 (s, 3H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,65-7,76 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,53 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

Ejemplo 184

15 N-(6-(6-Cloro-5-(3-(difluorometoxi)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 525 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{15}ClF_2N_4O_4S_2$: 524. 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): 2,28 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,50-7,72 (m, 5H), 7,85 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).

Ejemplo 185

N-(6-(6-Cloro-5-(3-clorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

20 EM (ESI ion pos.) m/z: 494 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{20}H_{14}Cl_2N_4O_3S_2$: 493. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,23 (s, 3H), 7,64 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (d, J=3,51 Hz, 1H), 7,76-7,91 (m, 3H), 8,02 (d, J=2,01 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).

Ejemplo 186

N-(6-(6-Cloro-5-(tiofeno-2-sulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

25 EM (ESI ion pos.) m/z: 465 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{13}ClN_4O_3S_3$: 464. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,23 (s, 3H), 7,16-7,22 (m, 1H), 7,56 (d, J=2,51 Hz, 1H), 7,72 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,53 Hz, 1H), 8,00 (d, J=4,02 Hz, 1H), 8,04 (d, J=2,01 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,67 (d, J=2,01 Hz, 1H), 10,61 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

Ejemplo 187

N-(6-(6-Cloro-5-(tiofeno-4-sulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

30 EM (ESI ion pos.) m/z: 465 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{13}ClN_4O_3S_3$: 464. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,29 (s, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,51 (s, 1H).

Ejemplo 188

N-(6-(6-Cloro-5-(fenilmetilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

35 EM (ESI ion pos.) m/z: 473 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S_2$: 472. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,23 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 7,26-7,42 (m, 3H), 7,42-7,52 (m, 2H), 7,52-7,63 (m, 2H), 7,85 (d, J=8,53 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,54 (d, J=2,51 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), 12,47 (s, 1H).

Ejemplo 189

N-(6-(6-Cloro-5-(4-metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

40 EM (ESI ion pos.) m/z: 473 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{21}H_{17}ClN_4O_3S_2$: 472. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,23 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 7,40 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,66 (d, J=8,03 Hz, 3H), 7,84 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 12,46 (s, 1H).

Ejemplo 190

N-(6-(6-Cloro-5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 527 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₄ClF₃N₄O₃S₂: 526. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H), 7,52-8,11 (m, 7H), 8,27 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

Ejemplo 191

N-(6-(5-(4-Terc-butilfenilsulfonamido)-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 5 EM (ESI ion pos.) m/z: 516 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₃ClN₄O₃S₂: 515. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,26 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 7,35-7,49 (m, 3H), 7,60-7,80 (m, 5H), 7,94 (s, 1H), 12,39 (s, 1H).

Ejemplo 192

N-(5-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

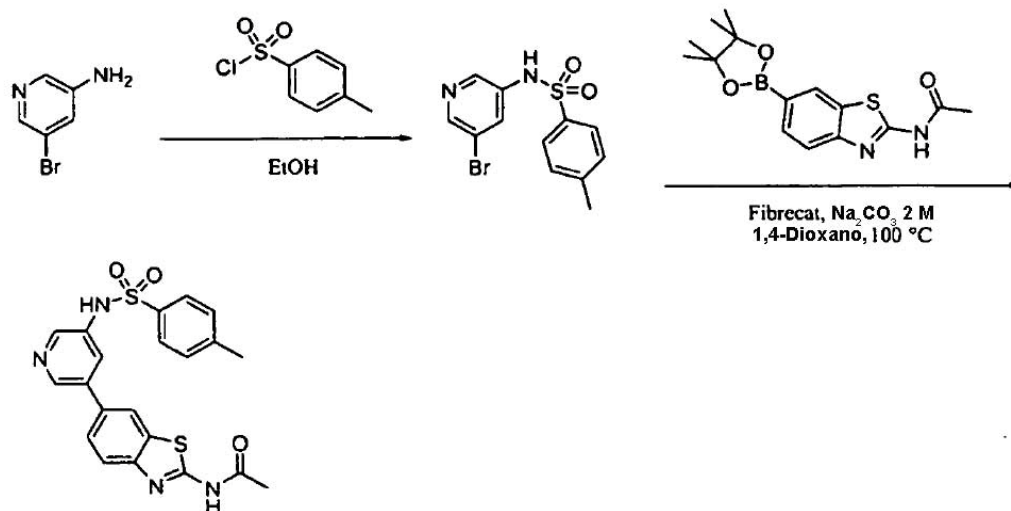
- 10 EM (ESI ion pos.) m/z: 435 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₂ClF₂N₄O₂S₂: 434. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,62 (d, J=3,01 Hz, 1H), 7,21 (s, 3H), 7,56 (s, 3H), 7,70 (s, 3H), 7,77 (s, 2H).

Ejemplo 193

N-(6-(6-Cloro-5-(2-clorotiofeno-5-sulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 15 EM (ESI ion pos.) m/z: 500 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₂Cl₂N₄O₃S₃: 499. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,65 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,91 (s, 1H).

Ejemplo 194 (método R)



N-(6-(5-(4-Metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-(5-Bromopiridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida

- 20 A un matraz de fondo redondo cargado con 5-bromopiridin-3-amina (0,400 g, 2,3 mmol) en etanol (10 ml, 171 mmol), se le añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (0,880 g, 4,6 mmol) a la mezcla. Se dejó que se agitara la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, mientras estaba bajo atmósfera inerte. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró principalmente producto deseado. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio, entonces se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las
- 25 fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO, en un gradiente de EtOAc al 10-30%/DCM. Se combinaron las fracciones con el producto deseado y se concentraron. Esto dio N-(5-bromopiridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida (0,350 g, rendimiento del 46%) como un sólido cristalino de color amarillo claro. EM (ESI ion pos.) m/z: 328 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₂H₁₁BrN₂O₂S: 327. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d): 2,43 (d, J=18,57 Hz, 3H), 7,35 (d, J=6,53 Hz, 2H), 7,69 (d, J=6,02 Hz, 2H), 7,80 (d, J=5,02 Hz, 2H), 8,13-8,20 (m, 1H),
- 30 8,42 (s, 1H).

Etapa 2. N-(6-(5-(4-Metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 35 A un vial para microondas equipado con barra agitadora cargado con N-(5-bromopiridin-3-il)-4-metilbencenosulfonamida (0,180 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,223 g, 0,7 mmol), Pd FibreCat[®] (catalizador homogéneo anclado,

Johnson Matthey, West Deptford, NJ) (0,024 g, al 20%) y carbonato de sodio 2 M (0,7 ml, 1 mmol). Se tapó el vial y entonces se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax[®] (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado, material N-desacilado y éster borónico en la mezcla. Se detuvo la reacción en este punto, para evitar una desacilación adicional del producto. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica extrayendo con DCM (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(5-(4-metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,016 g, rendimiento del 7%) como un sólido cristalino blanco. EM (ESI ion pos.) m/z: 439 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₃S₂: 438. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,19 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 7,16 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

Los ejemplos de compuesto 195-202 se prepararon mediante métodos análogos al ejemplo de compuesto 194, método R.

Ejemplo 195

15 N-(6-(5-(4-Metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 455 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₄S₂: 454. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,08 (d, J=5,52 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (s, 3H), 7,82 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,59 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

Ejemplo 196

20 N-(6-(5-(4-(Trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 493 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₅F₃N₄O₃S₂: 492. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,77 (s, 2H), 8,00 (d, J=12,05 Hz, 4H), 8,25 (s, 3H), 8,64 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 197

N-(6-(5-(3-(Trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

25 EM (ESI ion pos.) m/z: 493 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₅F₃N₄O₃S₂: 492. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (d, 3H), 8,10 (s, 3H), 8,25 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

Ejemplo 198

N-(6-(5-(4-Fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

30 EM (ESI ion pos.) m/z: 443 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₅FN₄O₃S₂: 442. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,69-7,96 (m, 4H), 8,25 (d, 2H), 8,62 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 199

N-(6-(5-(3-Fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 443 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₅FN₄O₃S₂: 442. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,21 (s, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,56 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

35 Ejemplo 200

N-(6-(5-(3,4-Diclorofenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 494 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₄Cl₂N₄O₃S₂: 493. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 7,77 (s, 2H), 7,85 (s, 2H), 8,26 (d, J=8,53 Hz, 2H).

Ejemplo 201

40 N-(6-(5-(4-Terc-butilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 481 (MH+). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₄N₄O₃S₂: 480. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,25 (s, 9H), 2,21 (s, 3H), 7,44-7,55 (m, 4H), 7,69 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,77 (d, J=8,03 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Ejemplo 202

45 N-(6-(5-(Fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 425 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₆N₄O₃S₂: 424. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H), 7,51-7,67 (m, 5H), 7,76 (s, 1H), 7,80-7,86 (m, 3H), 8,25 (s, 2H), 8,61 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 203

N-(6-(2-(4-Fluoro-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

5 Etapa 1. 4-Fluoro-N-metilbencenosulfonamida

Se cargó un matraz de fondo redondo con disolución de metilamina al 40% (0,88 ml, 26 mmol) en etanol (10 ml, 171 mmol). Se enfrió bruscamente la mezcla hasta 0°C en un baño de hielo, con agitación bajo atmósfera inerte. Entonces se añadió a la mezcla cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1,00 g, 5,1 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla resultante a 0°C, mientras estaba bajo atmósfera inerte durante 30 minutos. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró principalmente un pico de producto deseado. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio, entonces se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio 4-fluoro-N-metilbencenosulfonamida (0,918 g, rendimiento del 94%) como un sólido cristalino blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 190 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₇H₈FNO₂S: 189. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d): 2,64-2,71 (m, 3H), 4,63 (s, 1H), 7,18-7,28 (m, 2H), 7,88-7,93 (m, 2H).

Etapa 2. N-(6-(2-(4-Fluoro-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

A un vial para microondas equipado con una barra agitadora, se le añadió 4-fluoro-N-metilbencenosulfonamida (0,23 g, 1,2 mmol) y DMF (3 ml). Entonces se añadió a la mezcla hidruro de sodio (0,120 g, 4,9 mmol) y se dejó que se agitara 30 minutos. Entonces se añadieron a la mezcla acetato de paladio(II) (0,011 g, 0,049 mmol), N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,150 g, 0,49 mmol) y Xantphos (0,010 g). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax[®] (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró picos de producto deseado. Se añadió la mezcla a un matraz de fondo redondo y se diluyó con agua caliente (150 ml). Se dejó que se agitara la mezcla durante la noche. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con hexanos (3 x 50 ml), entonces finalmente con etil éter (50 ml). Se diluyó el material bruto con DMSO (5 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(2-(4-fluoro-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,030 g, rendimiento del 13%) como un sólido de color amarillo claro. EM (ESI ion pos.) m/z: 458 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₆FN₅O₃S₂: 457. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,97 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,64 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,03 Hz, 1H), 8,11 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,51 (d, J=3,51 Hz, 1H).

Los ejemplos de compuesto 204-214 se prepararon de una manera análoga al ejemplo de compuesto 203.

Ejemplo 204

N-(6-(2-(N-Metilquinolin-6-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 491 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₃H₁₈N₆O₃S₂: 490, ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d): 2,36 (s, 3H), 3,89 (d, J=2,51 Hz, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,96 (d, J=8,03 Hz, 1H), 8,27 (s, 3H), 8,32 (d, J=9,03 Hz, 1H), 8,50 (dd, J=5,27, 2,76 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

Ejemplo 205

N-(6-(2-(4-Terc-butil-N-metilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 496 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₅N₅O₃S₂: 495. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,21 (s, 3H), 3,36 (s, 9H), 3,71 (s, 3H), 7,64 (d, J=7,53 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,53 Hz, 3H), 8,44 (s, 1H), 8,65 (d, J=4,02 Hz, 1H).

Ejemplo 206

N-(6-(2-(N-Metilofeno-2-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 446 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₅N₅O₃S₃: 445. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 2,17 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,78 (s, 2H), 7,92 (s, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,69 (s, 2H).

Ejemplo 207

N-(6-(2-(N-Metilnaftaleno-1-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 490 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₄H₁₉N₅O₃S₂: 489. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,18 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,64 (dd, J=9,54, 4,02 Hz, 3H), 7,75 (d, J=8,03 Hz, 2H), 7,85 (d, J=8,53 Hz, 1H), 8,10 (d, J=7,03 Hz, 1H), 8,25-8,31 (m, 2H), 8,37 (d, J=8,03 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H).

Ejemplo 208

N-(6-(2-(N-Metilisquinolin-5-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 491 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₃H₁₈N₆O₃S₂: 490. ¹H-RMN (1,98 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,58 (s, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,46 (d, J=16,56 Hz, 2H), 8,71 (s, 2H), 9,47 (s, 1H).

Ejemplo 209

N-(6-(2-(N-Metilfeno-3-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 446 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₅N₅O₃S₃: 445. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,01 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,50 (s, 2H).

Ejemplo 210

N-(6-(2-(N,3,4-Trimetilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 468 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₁N₅O₃S₂: 467. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,10 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 7,33 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,65 (d, J=5,52 Hz, 1H), 7,72 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,97 (d, J=8,53 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,57 (d, J=5,02 Hz, 1H).

Ejemplo 211

N-(6-(2-(N,1-Dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 444 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₇N₇O₃S₂: 443. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 7,71 (d, J=7,53 Hz, 2H), 7,86 (d, J=6,02 Hz, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 12,52 (s, 1H).

Ejemplo 212

N-(6-(2-(N,2,4-Trimetilfenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 468 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₁N₅O₃S₂: 467. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,17 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 7,20-7,32 (s, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 213

N-(6-(2-(N-Metil-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 508 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₆F₃N₅O₃S₂: 507. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,24 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,79 (m, 2H), 8,01 (d, J=8,03 Hz, 3H), 8,29 (d, J=7,53 Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).

Ejemplo 214

N-(6-(2-(N-Metilnaftaleno-2-sulfonamido)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 490 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₄H₁₉N₅O₃S₂: 489. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,19 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,67 (s, 4H), 8,00 (s, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Ejemplo 215

N-(6-(2-(N,4-Dimetilfenilsulfonamido)piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-(6-(2-Cloropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se disolvió 2-cloro-4-yodopiridina (0,500 g, 2 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml), entonces se añadió a la mezcla N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,800 g, 3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,300g, 0,3 mmol) y carbonato de sodio 2 M (2 ml, 4 mmol). Se ajustó el matraz de fondo redondo con un condensador de reflujo y se colocó en un baño precalentado (90°C). Se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado en la mezcla. Se dejó que se enfriara el material hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica extrayendo con DCM (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se diluyó el residuo con etil éter (50 ml) y se dejó que se agitara 10 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con etil éter. Esto dio N-(6-(2-cloropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,200 g, rendimiento del 32%) como

un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 304 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₀ClN₃OS: 303. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H), 7,80-7,86 (m, 2H), 7,90-7,95 (m, 2H), 8,47 (d, J=5,09 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,49 (s, 1H).

Etapas 2. N-(6-(2-(N,4-Dimetilfenilsulfonamido)piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

5 Se cargó un vial para microondas equipado con una barra agitadora con n-metil-p-toluenosulfonamida (0,26 g, 1,4 mmol) en DMF (3 ml). Entonces se añadió a la mezcla t-butoxido de sodio (0,270 g, 2,8 mmol) y se dejó que se agitara 5 minutos. Entonces se añadieron a la mezcla acetato de paladio (II) (0,013 g, 0,057 mmol), N-(6-(2-cloropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,173 g, 0,57 mmol) y Xantphos (0,010 g). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 20 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante
10 Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró picos de producto deseado. Se diluyó la mezcla con DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(2-(N,4-dimetilfenilsulfonamido)piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,010 g, rendimiento del 3,9%) como un sólido de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 453 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₀N₄O₃S₂: 452. ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 2,03 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 7,32-7,42 (d, 2H),
15 7,44-7,73 (m, 6H), 7,80 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,29 (d, 1H).

Ejemplo 216

N-(6-(2-(4-Metilfenilsulfonamido)piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapas 1. N-(6-(2-(4-Metilfenilsulfonamido)piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

20 Se cargó un vial para microondas equipado con una barra agitadora magnética con 4-metilbencenosulfonamida (0,170 g, 0,99 mmol) en DMF (3 ml). Entonces se añadió a la mezcla hidruro de sodio (0,047 g, 2,0 mmol) y se dejó que se agitara 15 minutos adicionales. Entonces se añadieron a la mezcla N-(6-(2-cloropiridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,120 g, 0,40 mmol), acetato de paladio (II) (0,0089 g, 0,040 mmol) y Xantphos (0,010 g). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 20 minutos a 120°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado en la mezcla. Se colocó la mezcla en un matraz de fondo redondo, entonces se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se agitó 20 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración y entonces se purificó mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(2-(4-metilfenilsulfonamido)piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,012 g, rendimiento del 6,9%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 439 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₃S₂: 438. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,07 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 6,69 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,15 (d, J=6,53 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,03 Hz, 2H), 7,90 (s, 2H).
30

Ejemplo 217

N-(6-(2-(4-Metoxifenilsulfonamido)piridin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

35 EM (ESI ion pos.) m/z: 455 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₄S₂: 454. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,09 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,91 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,74 (s, 3H), 7,93 (s, 2H).

Ejemplo 218

N-(6-(5-(N-Metil-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapas 1. 5-Bromo-N-metilpiridin-3-amina

40 Se disolvió 3-amino-5-bromopiridina (5,00 g, 29 mmol) en THF (50 ml) y entonces se añadió a la mezcla formiato de n-butilo (4 ml, 35 mmol). Entonces se añadió a la mezcla TFA (0,9 ml, 12 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se dejó que se agitara bajo reflujo a 100°C durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró una conversión del 50% de material de partida. Se retiró el matraz del baño de calor y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se enfrió bruscamente la mezcla hasta -50°C en un baño de hielo seco/acetona. Entonces se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (58 ml, 58 mmol) por medio de una jeringa a la mezcla con agitación. Tras la adición, se mantuvo la mezcla fría a -50°C durante 10 minutos adicionales, entonces se dejó que se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró N-metilpiridina deseada en la mezcla. Se diluyó la mezcla con etil éter y se enfrió bruscamente hasta 0°C. Entonces se añadió a la mezcla lentamente agua (2,2 ml) con agitación durante 5 minutos. Entonces se añadió a la mezcla hidróxido de sodio 2 N (2,2 ml), seguido por agua (6,6 ml). Tras 5 minutos de agitación, se añadió a la mezcla sulfato de magnesio (5 gramos) y se dejó que se agitara 15 minutos adicionales.
50 Se filtró la mezcla a través de una capa de Celite® (tierra de diatomeas). Se concentró el filtrado a vacío para dar un aceite de color amarillo claro. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO en un gradiente de isopropanol al 1-5%/DCM a lo largo de 30 minutos. Se combinaron las fracciones con producto deseado y se concentraron a vacío. Esto dio 5-bromo-N-metilpiridin-3-amina (2,368 g, rendimiento del 44%) como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 188 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₆H₇BrN₂: 187. ¹H-RMN (400
55

MHz, DMSO-d₆): 2,69 (d, J=5,02 Hz, 3H), 6,24 (d, J=4,02 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 7,91 (d, J=2,01 Hz, 1H).

Etapa 2. N-(5-Bromopiridin-3-il)-N-metil-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

5 A un vial para microondas equipado con una barra agitadora y cargado con 5-bromo-N-metilpiridin-3-amina (0,250 g, 1,3 mmol) en isopropanol (3 ml), se le añadió a la mezcla cloruro de 4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (0,820 g, 3,3 mmol) y piridina (0,32 ml, 4,0 mmol). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 20 minutos a 80°C, mientras se suministraban 50 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró principalmente producto deseado. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio, entonces se extrajo la fase orgánica con DCM (3 x 25 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO en un gradiente de isopropanol al 0-5%/DCM. Se combinaron las fracciones con producto deseado y se concentraron a vacío. Esto dio N-(5-bromopiridin-3-il)-N-metil-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (0,300 g, rendimiento del 57%) como un sólido cristalino blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z: 396 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₃H₁₀BrF₃N₂O₂S: 395. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,24 (s, 3H), 7,79 (s, 2H), 8,01 (s, 3H), 8,46 (s, 1H), 8,66 (s, 1H).

Etapa 3. N-(6-(5-(N-Metil-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

20 A un vial para microondas equipado con una barra agitadora cargado con N-(5-bromopiridin-3-il)-N-metil-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (0,250 g, 0,6 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml), se le añadieron N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,300 g, 0,9 mmol), Pd FibreCat® (0,024 g, al 20%) y carbonato de sodio 2 M (0,8 ml, 2 mmol). Se tapó el vial y entonces se colocó en un microondas CEM durante 15 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado, material N-desacilado y éster borónico en la mezcla. Se detuvo la reacción en este punto, para evitar la desacilación adicional del producto. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica extrayendo con DCM (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se diluyó el material bruto con acetato de etilo y se agitó 10 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con acetato de etilo/hexanos 1:1. Esto dio N-(6-(5-(N-metil-4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,160 g, rendimiento del 50%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 507 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₁₇F₃N₄O₃S₂: 506. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 7,71 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,81(d, J=7,03 Hz, 3H), 7,87 (s, 1H), 8,02 (d, J=6,53 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

Los ejemplos de compuesto 219-224 se prepararon de manera análoga al ejemplo de compuesto 218.

Ejemplo 219

35 N-(6-(5-(4-Fluoro-N-metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 457 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₇FN₄O₃S₂: 456. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 7,47 (s, 2H), 7,66 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 220

40 N-(6-(5-(4-Cloro-N-metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 473 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₇ClN₄O₃S₂: 472. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 3,22 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 7,06-8,05 (m, 7H), 8,21-8,51 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

Ejemplo 221

N-(6-(5-(3,4-Dicloro-N-metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

45 EM (ESI ion pos.) m/z: 508 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₆Cl₂N₄O₃S₂: 507. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,23 (s, 3H), 3,23-3,42 (m, 3H), 7,50 (d, J=7,03 Hz, 1H), 7,72-7,86 (m, 3H), 7,91 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,91 (s, 1), 12,45 (s, 1H).

Ejemplo 222

N-(6-(5-(3,4-Difluoro-N-metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

50 EM (ESI ion pos.) m/z: 475 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₆F₂N₄O₃S₂: 474. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,81 (s, 4H), 7,92 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).

Ejemplo 223

N-(6-(5-(4-Terc-butil-N-metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 495 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₅H₂₆N₄O₃S₂: 494. ¹H-RMN (300 MHz, MeOD): 1,33 (s, 9H), 2,28 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 7,45-7,71 (m, 6H), 7,75-7,86 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

5 Ejemplo 224

N-(6-(5-(N-Metilfenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 439 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₈N₄O₃S₂: 438. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 7,60 (s, 4H), 7,74 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 12,45 (s, 1H).

10 Ejemplo 225

N-(6-(6-(N,3-dimetilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N,3-Dimetilbencenosulfonamida

Se enfrió bruscamente un matraz de fondo redondo con disolución de metilamina al 40% (0,9 ml, 28 mmol) en etanol (2 ml, 34 mmol) hasta 0°C en un baño de hielo con agitación bajo atmósfera inerte. Entonces se añadió lentamente a la mezcla cloruro de m-toluenosulfonilo (0,8 ml, 6 mmol). Se dejó que se agitara la mezcla a 0°C, mientras estaba bajo atmósfera inerte durante 30 minutos. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró principalmente un pico de producto deseado. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y agua y entonces se extrajo la fase orgánica con EtOAc (3 x 25 ml) y disolución de salmuera. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Esto dio N,3-dimetilbencenosulfonamida (1,00 g, rendimiento del 98%) como un aceite incoloro. EM (ESI ion pos.) m/z: 186 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₈H₁₁NO₂S: 185. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) : 2,35-2,46 (m, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,91 (s, 1H), 7,36-7,46 (m, 2H), 7,64-7,73 (m, 2H).

Etapa 2. N-(6-Cloropiridin-2-il)-N,3-dimetilbencenosulfonamida

Se añadió N,3-dimetilbencenosulfonamida (0,250 g, 1,3 mmol) a un vial para microondas, equipado con una barra agitadora. Entonces se añadió a la mezcla DMF (3 ml), seguido por hidruro de sodio (0,160 g, 6,7 mmol) y se dejó que se agitara la mezcla 20 minutos. Entonces se añadieron a la mezcla 2,6-dicloropiridina (0,300 g, 2,0 mmol), acetato de paladio (II) (0,030 g, 0,13 mmol) y Xantphos (0,024 g). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado en la mezcla. Se diluyó la mezcla con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo la fase orgánica con DCM/MeOH 4:1 (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO en una columna de 40 gramos, en un gradiente de EtOAc al 1-10%/hexanos a lo largo de 30 minutos. Se combinaron las fracciones con producto deseado y se concentraron para dar N-(6-cloropiridin-2-il)-N,3-dimetilbencenosulfonamida (0,205 g, rendimiento del 51%) como un aceite incoloro. EM (ESI ion pos.) m/z: 297 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₃H₁₃ClN₂O₂S: 296. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) : 2,38 (d, J=2,01 Hz, 3H), 3,31 (d, J=2,51 Hz, 3H), 7,11 (d, J=3,51 Hz, 1H), 7,26-7,48 (m, 4H), 7,57-7,67 (m, 2H).

Etapa 3. N-(6-(6-(N,3-Dimetilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se disolvió N-(6-cloropiridin-2-il)-N,3-dimetilbencenosulfonamida (0,200 g, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml), entonces se añadieron a la mezcla N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,300 g, 1 mmol), tetrakis (trifenilfosfina)paladio(0) (0,100 g, 0,1 mmol) y carbonato de sodio 2 M (1 ml, 2 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo y se colocó en un baño precalentado (95°C). Se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado. Se dejó que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con DCM y disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se recogió la fase orgánica extrayendo con DCM (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se filtró el material bruto y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, en un gradiente de IPA al 1-10%/DCM a lo largo de 30 minutos. Se combinaron las fracciones con producto deseado y se concentraron. Se recristalizó el material bruto en DCM/hexanos para dar N-(6-(6-(N,3-dimetilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,175 g, rendimiento del 57%) como un sólido cristalino amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 453 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₂H₂₀N₄O₃S₂: 452. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 7,34-7,56 (m, 5H), 7,75 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,84 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,93 (t, J=6,53 Hz, 2H), 8,40 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

El ejemplo de compuesto 226 se preparó de manera análoga al ejemplo de compuesto 225.

Ejemplo 226

N-(6-(6-(2-Fluoro-N-metilfenilsulfonamido)piridin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 457 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₇FN₄O₃S₂: 456. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d): 2,26-2,34 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 7,15 (t, J=9,29 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,78 Hz, 1H), 7,40 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,89 (d, J=8,53 Hz, 1H), 8,01 (t, J=7,28 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

5 Ejemplo 227

N-(6-(6-(Terc-butilamino)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se cargó un vial para microondas equipado con una barra agitadora magnética con 2-metilpropan-2-amina (0,100 g, 2 mmol) en DMF (3 ml). Entonces se añadió a la mezcla hidruro de sodio (0,047 g, 2,0 mmol) y se dejó que se agitara 15 minutos adicionales. Entonces se añadieron a la mezcla N-(6-(6-cloropirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,100 g, 0,30 mmol), acetato de paladio (II) (0,007 g, 0,03 mmol) y Xantphos (0,010 g). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado en la mezcla. Se colocó la mezcla en un matraz de fondo redondo, entonces se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se agitó 20 minutos. Se recogió el precipitado mediante filtración y entonces se purificó mediante HPLC de fase inversa. Esto dio N-(6-(6-(terc-butilamino)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,005 g, rendimiento del 4%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 342 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₇H₁₉N₅O₃S: 341. ¹H-RMN 400 MHz, DMSO-d₆: 1,49 (s, 9H), 2,09 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,62 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,03 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,43 (s, 1H).

Ejemplo 228

20 N-(5-(5-(4-Fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (sal de TFA)

Etapas 1. N-(5-Bromopiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 5-bromopiridin-3-amina (0,80 g, 4,6 mmol, Matrix Scientific, Columbia SC), etanol (15 ml) y cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (2,2 g, 12 mmol, Fluka, St. Louis, MO). Se dejó que se agitara la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ y NaHCO₃ sat., entonces se extrajo la disolución con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Se secaron los extractos combinados sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 10-30%/CH₂Cl₂) produjo el compuesto del título como un sólido cristalino blanquecino (0,35 g, rendimiento del 23%). EM (ESI ion pos.) m/z: 333 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 8,35 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,83-7,89 (m, 2 H), 7,76-7,81 (m, 1 H), 7,25-7,32 (m, 2 H).

30 Etapas 2. N-(5-(5-(4-Fluorofenilsulfonamido)piridin-3-il)tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (sal de TFA)

A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadieron N-(5-bromopiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,15 g, 0,45 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,17 g, 0,68 mmol, Aldrich, St. Louis, MO), acetato de potasio (0,18 g, 1,8 mmol) y 1,4-dioxano (4,0 ml). Se evacuó la mezcla cuidadosamente y se rellenó con N₂ y entonces se añadió aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (0,033 g, 0,045 mmol, Strem, Newburyport, MA). Se evacuó la mezcla cuidadosamente y se rellenó con N₂ de nuevo. Se agitó la mezcla a 90°C durante 19 horas y entonces se dejó que se enfriara hasta ta. A la mezcla se le añadieron DMF (4,0 ml), N-(5-clorotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida (0,075 g, 0,33 mmol) y carbonato de sodio 2 M (0,82 ml, 1,7 mmol). Se evacuó la mezcla cuidadosamente y se rellenó con N₂ y entonces se añadió trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,023 g, 0,033 mmol, Strem). Se evacuó la mezcla cuidadosamente y se rellenó con N₂ y entonces se agitó a 90°C durante 18 h. Se dejó que se enfriara la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con iPrOH al 25%/CHCl₃ (4 x 50 ml). Se secaron los extractos combinados (Na₂SO₄) y se concentraron. Se llevó el residuo a CH₂Cl₂/MeOH y se concentró sobre sílice. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH a del 3,0 al 10% (2 M en NH₃)/CH₂Cl₂) produjo un sólido marrón. Esto se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (Phenomenex Synergi 4u MAX-RP 80A 150x21,20 mm, 00F-4337-P0, CH₃CN a del 2 al 100% (TFA al 0,1%)/H₂O (TFA al 0,1%) a lo largo de 15 min. entonces CH₃CN al 100% durante 5 minutos a 20 ml/min.), concentrando las fracciones que contenían producto sospechoso para producir el compuesto del título como un sólido de color tostado (0,012 g, rendimiento del 6,3%). EM (ESI ion pos.) m/z: 444 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,55 (s, 1 H), 10,71 (s, 1 H), 9,00 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, J=2,5 Hz, 1 H), 8,17-8,22 (m, 2 H), 8,07 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,85-7,90 (m, 2 H), 7,39-7,45 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H).

50 Ejemplo 229

N-(6-(5-(2-(2-Oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapas 1. 1-(2-(5-Bromopiridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona

A una disolución de trifenilfosfina (3 g, 12 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadieron los siguientes reactivos por orden en un intervalo de 10 minutos: azodicarboxilato de dietilo (2 ml, 12 mmol), 1-(2-hidroxietil)pirrolidin-2-ona (0,9

ml, 8 mmol) y 5-bromopiridin-3-ol (2 g, 12 mmol). Tras 20 min., se retiró el baño de hielo; se calentó la mezcla de reacción hasta ta y se agitó durante 20 h. Se detuvo la reacción y se retiró el disolvente. Se purificó el producto bruto usando cromatografía de SiO₂ con sistema de disolventes de hexanos:acetona (70%:30%) para producir el producto como un sólido blanco. P: 900 mg. EM (ESI ion pos.) m/z: 286,3. Masa exacta calculada para C₁₁H₁₃BrN₂O₂: 285,14. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,04 (ninguno, 1 H) 2,41 (d, J=16,37 Hz, 2 H) 3,51-3,62 (m, 2 H) 3,71 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 4,16 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H) 8,31 (s, 1 H).

Etapa 2. N-(6-(5-(2-(2-Oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

A un tubo de microondas CEM de 5 ml se le añadieron ácido 2-acetamidobenzo[d]tiazol-6-ilborónico (0,1 g, 0,4 mmol), 1-(2-(5-bromopiridin-3-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona (0,2 g, 0,6 mmol), carbonato de sodio (0,6 ml, 1 mmol), Pd FibreCat[®] (catalizador homogéneo anclado, Johnson Matthey, West Deptford, NJ (al 30% en peso, 45 mg) y dioxano (3 ml). Se selló el vial y se colocó en un microondas CEM durante 20 min. a 100°C, con 100 vatios de potencia mediante Powermax[®]. Se repartió la mezcla de reacción entre EtOAc/agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. Se purificó el producto bruto usando cromatografía de SiO₂ con un sistema de disolventes de DCM:MeOH (95%:5%) para producir el producto como un sólido blanco. P: 45,0 mg. EM (ESI ion pos.) m/z: 397,3. Masa exacta calculada para C₂₀H₂₀N₄O₃S: 396,46. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,99-2,14 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,42 (t, J=8,11 Hz, 2 H) 3,62 (t, J=7,09 Hz, 2 H) 3,74 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 4,25 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 7,43 (d, J=2,48 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,48, 1,90 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H).

Los ejemplos de compuesto 230-255 se prepararon de manera análoga al ejemplo de compuesto 229.

Ejemplo 230

N-(6-(5-(2-Morfolinoetoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 399,3. Masa exacta calculada para C₂₀H₂₂N₄O₃S: 398,48. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,58-2,66 (m, 4 H) 2,86 (t, J=5,55 Hz, 2 H) 3,71-3,79 (m, 4 H) 4,24 (t, J=5,55 Hz, 2 H) 7,43-7,47 (m, 1 H) 7,63 (dd, J=8,40, 1,83 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,48 (d, J=1,75 Hz, 1 H).

Ejemplo 231

N-(6-(5-(1-Morfolinopropan-2-iloxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 413,3. Masa exacta calculada para C₂₁H₂₄N₄O₃S: 412,16. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,40 (d, J=6,14 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51-2,61 (m, 5 H) 2,78 (dd, J=13,37, 6,80 Hz, 1 H) 3,66-3,74 (m, 4 H) 4,70 (dd, J=10,82, 6,43 Hz, 1 H) 7,20-7,24 (m, 1 H) 7,44-7,49 (m, 1 H) 7,66 (dd, J=8,40, 1,83 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,33 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=1,75 Hz, 1 H).

Ejemplo 232

N-(6-(5-(2-(2-Oxooxazolidin-3-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 399,3. Masa exacta calculada para C₁₉H₁₈N₄O₄S: 398,1. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 3,73 (t, J=4,97 Hz, 2 H) 3,77-3,86 (m, 2 H) 4,29 (t, J=4,97 Hz, 2 H) 4,33-4,41 (m, 2 H) 7,40-7,46 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=8,40, 1,83 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,50 (d, J=1,75 Hz, 1 H).

Ejemplo 233

N-(6-(5-(2-(Piperidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 399,3. Masa exacta calculada para C₁₉H₁₈N₄O₄S: 396,16. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,37-1,52 (m, 2 H) 1,54-1,67 (m, 4 H) 2,30 (s, 3 H) 2,47-2,58 (m, 4 H) 2,81 (t, J=5,92 Hz, 2 H) 4,22 (t, J=5,92 Hz, 2 H) 7,41-7,48 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=8,40, 1,83 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=1,75 Hz, 1 H).

Ejemplo 234

N-(6-(5-(2-(Azepan-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 411,3. Masa exacta calculada para C₂₂H₂₆N₄O₂S: 410,18. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,59-1,72 (m, 8 H) 2,32 (s, 3 H) 2,76-2,84 (m, 4 H) 3,00 (t, J=6,07 Hz, 2 H) 4,19 (t, J=5,99 Hz, 2 H) 7,43-7,49 (m, 1 H) 7,63 (dd, J=8,48, 1,90 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=1,90 Hz, 1 H).

Ejemplo 235

N-(6-(6-Cloro-5-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 390,3. Masa exacta calculada para $C_{18}H_{16}ClN_3O_3S$: 389,06. 1H -RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,19-2,29 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,91-4,05 (m, 2 H) 4,07 (s, 2 H) 5,08 (s, 1 H) 7,35 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 7,57 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,24 (d, J=1,75 Hz, 1 H).

Ejemplo 235

N-(6-(6-Cloro-5-isopropoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 362,3. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{16}ClN_3O_2S$: 361,07. 1H -RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (d, J=6,14 Hz, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,33-3,48 (m, 1 H) 4,60-4,76 (m, 1 H) 7,41 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J=8,48, 1,90 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,21 (s, 1 H).

Ejemplo 236

N-(6-(6-Cloro-5-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 390,3. Masa exacta calculada para $C_{17}H_{16}ClN_3O_2S$: 389,06. 1H -RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,21-2,29 (m, 2 H) 2,32 (s, 3 H) 3,92-4,02 (m, 1 H) 4,04-4,14 (m, 3 H) 5,09 (d, J=5,85 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,48, 1,90 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=2,05 Hz, 1 H).

Ejemplo 237

N-(6-(6-Bromo-5-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 378,3. Masa exacta calculada para $C_{15}H_{12}BrN_3O_2S$: 376,98. 1H -RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,94 (s, 3 H) 7,47 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,05 (dd, J=8,62, 1,75 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=1,75 Hz, 1 H) 8,43 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

Ejemplo 238

N-(6-(6-Cloro-5-fluoropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 322,3. Masa exacta calculada para $C_{14}H_9ClFN_3OS$: 321,01. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 7,77-7,92 (m, 2 H) 8,36 (d, J=10,08 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 12,47 (s, 1 H).

Ejemplo 239

N-(6-(6-Cloro-5-etoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 348,3. Masa exacta calculada para $C_{16}H_{14}ClN_3O_2S$: 347,05. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (t, J=6,94 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 4,31 (q, J=6,97 Hz, 2 H) 7,83 (s, 3 H) 8,33 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 12,43 (s, 1 H).

Ejemplo 240

N-(6-(6-Cloro-5-metoxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 334,3. Masa exacta calculada para $C_{15}H_{12}ClN_3O_2S$: 333,03. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 7,85 (s, 3 H) 8,35 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 12,44 (s, 1 H).

Ejemplo 247

35 N-(6-(6-Cloro-5-(difluorometoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 370,3. Masa exacta calculada para $C_{15}H_{10}ClF_2N_3O_2S$: 369,02. 1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 7,49 (t, J=72,71 Hz, 1 H) 7,85 (s, 2 H) 8,18 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

Ejemplo 252

N-(6-(5-(2-(2,2-Dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

40 EM (ESI ion pos.) m/z: 425,3. Masa exacta calculada para $C_{22}H_{24}N_4O_3S$: 424,16. 1H -RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 1,87-1,96 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 3,52 (t, J=6,87 Hz, 2 H) 3,76 (t, J=5,12 Hz, 2 H) 4,27 (t, J=5,12 Hz, 2 H) 7,37-7,42 (m, 1 H) 7,62 (dd, J=8,40, 1,83 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,31 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,52 (d, J=1,90 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

Ejemplo 253

N-(6-(5-(2-(2-Metil-5-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

5 EM (ESI ion pos.) m/z: 411,02. Masa exacta calculada para C₂₁H₂₂N₄O₃S: 410,14. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,20 (d, J=7,16 Hz, 3 H) 1,63-1,75 (m, 1 H) 2,19-2,30 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,41-2,58 (m, 1 H) 3,47-3,58 (m, 2 H) 3,73 (q, J=5,16 Hz, 2 H) 4,24 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 7,39-7,46 (m, 1 H) 7,62 (d, J=8,48 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,26 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H).

Ejemplo 254

N-(6-(5-(2-(2,2-Difluoro-5-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

10 EM (ESI ion pos.) m/z: 433,3. Masa exacta calculada para C₂₀H₁₈F₂N₄O₃S: 432,11. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,46-2,64 (m, 2 H) 3,68 (t, J=6,50 Hz, 2 H) 3,82 (t, J=4,90 Hz, 2 H) 4,30 (t, J=5,04 Hz, 2 H) 7,39-7,44 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=8,48, 1,90 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,04 Hz, 1 H) 7,98 (d, J=1,46 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=1,75 Hz, 1 H).

Ejemplo 255

N-(6-(5-(2-(2-Fluoro-5-oxopirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

15 EM (ESI ion pos.) m/z: 415,3. Masa exacta calculada para C₂₀H₁₉FN₄O₃S: 414,11. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,18-2,27 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,40-2,61 (m, 1 H) 3,51-3,63 (m, 1 H) 3,66-3,91 (m, 3 H) 4,27 (t, J=4,60 Hz, 2 H) 4,97-5,24 (m, 1 H) 7,39-7,44 (m, 1 H) 7,61 (dd, J=8,40, 1,83 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,33 Hz, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,24 (d, J=2,78 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=1,75 Hz, 1 H).

Ejemplo 256

20 N-(6-(6-Cloro-5-(4-(1-hidroxietil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

A una disolución de N-(6-(5-(4-acetilfenilsulfonamido)-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,050 g, 0,10 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,009 ml, 0,3 mmol) a TA. Se agitó lo resultante a TA durante 1 h, y entonces se diluyó con 3 ml de agua y 1 ml de DMSO. Se filtró lo resultante. Se sometió el filtrado a purificación mediante HPLC de fase inversa (CH₃CN al 5-60% en agua) para dar un sólido blanco (30 mg, 60%). EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 541, (M+K)⁺.

25

Ejemplo 257

N-(6-(6-Cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero A; estereoquímica absoluta no determinada)

30 Se purificó N-(6-(6-cloro-5-(4-(1-hidroxietil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida mediante SFC usando una columna OJ. EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 503, (M+H)⁺.

Ejemplo 258

N-(6-(6-Cloro-5-(((4-(1S)-1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero B; estereoquímica absoluta no determinada)

35 Se purificó N-(6-(6-cloro-5-(4-(1-hidroxietil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida mediante SFC usando una columna OJ. EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 503, (M+H)⁺.

Ejemplo 259

N-(6-(5-(4-(1-Hidroxietil)fenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

40 Se calentó bajo microondas (CEM) una mezcla de N-(5-bromopiridin-3-il)-4-(1-hidroxietil)benzenosulfonamida (0,120 g, 0,34 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,11 g, 0,34 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,019 g, 0,017 mmol) en 1 ml de dioxano y 1 ml de carbonato de sodio ac. 2 M a 120 W, 100°C durante 20 min. Entonces, se diluyó lo resultante con DCM y agua. Se separó la fase orgánica, se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante HPLC (CH₃CN al 5-60% en gradiente de agua) para dar un sólido de color amarillo claro (25 mg, al 16%). EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 469, (M+H)⁺.

Ejemplo 260

45 N-(6-(3-(4-metoxifenilsulfonamido)fenil)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

A una mezcla de N-(6-(3-aminofenil)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,030 g, 0,1 mmol), piridina (0,03 g, 0,3 mmol) en diclorometano (2 g, 24 mmol) se le añadió cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (0,05 g, 0,2 mmol) a TA. Se agitó

lo resultante durante 4 h y entonces se añadió pirrolidina (0,02 g, 0,3 mmol). Se concentró la mezcla resultante y se diluyó con DMSO (2 ml) y se purificó mediante HPLC (acetonitrilo al 5-95% en agua). Se concentraron las disoluciones puras recogidas y se diluyeron con DCM, se lavaron con disolución ac. de Na₂CO₃. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró para dar un sólido blanco (0,035 g, 73%). EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 454, (M+H)⁺.

Ejemplo 261

N-(6-(2-(Tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se calentó bajo microondas (CEM) una mezcla de N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,200 g, 0,7 mmol), 4-aminotetrahidropirano (0,07 ml, 0,7 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,2 g, 1 mmol) en DMSO (1 g, 13 mmol) a 150°C y 130 W (Powermax® apagado) durante 40 min. Entonces, se diluyó la mezcla con 1 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC (CH₃CN al 5-50% en agua) para dar un sólido de color amarillo claro (60 mg) como una sal de TFA. EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 370, (M+H)⁺.

Ejemplo 262

N-(6-(2-(2-o-Tolilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se calentó bajo microondas CEM una mezcla de N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,100 g, 0,3 mmol), oxalato de 2-o-tolilpirrolidina (0,053 g, 0,33 mmol), diisopropiletamina (0,20 ml, 1,2 mmol) en DMSO (1,0 g, 11 mmol) a 140°C, 130 W (Powermax® apagado) durante 20 min. Se diluyó lo resultante con 5 ml de agua y se filtró. Se secó el sólido para dar un sólido marrón (0,065 g, 46%). EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 430, (M+H)⁺.

Ejemplo 263

N-(6-(2-(Piperidin-1-il)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se calentó bajo microondas (CEM) una mezcla de N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,100 g, 0,3 mmol) y piperidin-1-amina (0,03 g, 0,3 mmol) en DMSO (0,03 g, 0,3 mmol) a 80°C y 130 W (Powermax® apagado) durante 20 min. Entonces, se diluyó la mezcla con 1 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC (CH₃CN al 5-50% en agua) para dar un sólido de color amarillo claro (20 mg) como una sal de TFA. EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 354, (M+H)⁺.

Ejemplo 264

N-(6-(2-(Piridin-2-ilamino)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se calentó bajo microondas (CEM) una mezcla de N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,100 g, 0,3 mmol), piridin-2-amina (0,03 g, 0,3 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,1 g, 1,0 mmol) en DMSO (1 g, 13 mmol) a 180°C y 200 W (Powermax® apagado). Entonces, se diluyó la mezcla con 1 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC para dar un sólido de color amarillo claro (10 mg). EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 363, (M+H)⁺.

Ejemplo 265

N-(6-(2-(Piperidin-1-ilamino)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se calentó bajo microondas (CEM) una mezcla de N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,100 g, 0,3 mmol) y piperidin-1-amina (0,03 g, 0,3 mmol) en DMSO (0,03 g, 0,3 mmol) a 80°C y 130 W (Powermax® apagado) durante 20 min. Entonces, se diluyó la mezcla con 1 ml de DMSO y se purificó mediante HPLC (CH₃CN al 5-50% en agua) para dar un sólido de color amarillo claro (10 mg) como una sal de TFA. EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 369, (M+H)⁺.

Ejemplo 266

N-(6-(2-(2-Fenilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se calentó bajo microondas CEM una mezcla de N-(6-(2-cloropirimidin-4-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,100 g, 0,3 mmol), 2-fenilpirrolidina (0,05 ml, 0,3 mmol), diisopropiletamina (0,1 ml, 0,7 mmol) en DMSO (1,0 g, 11 mmol) a 140°C, 130 W (Powermax® apagado). Se diluyó lo resultante con 5 ml de agua y se filtró. Se diluyó el sólido con DCM y se filtró. Se recristalizó el filtrado en DCM para dar un sólido marrón (25 mg). EM (ESI ion pos.) Hallado m/z: 416, (M+H)⁺.

Ejemplo 267

N-(6-(6-Ciano-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 3N-(5-bromo-2-cianopiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida

(100 mg, 272 μmol) y N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (108 mg, 339 μmol) en 10 ml de DME, se burbujeó Ar durante 2 minutos. Se mezcló Na_2CO_3 (2 M, 5 ml), seguido por adición de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (80 mg). Se calentó la mezcla a 100°C durante 2 h y se enfrió hasta TA. Se diluyó la mezcla mediante EtOAc (200 ml), se formó un sólido. La filtración proporcionó 50 mg de N-(6-(6-ciano-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida como un sólido marrón con una pureza del 92%. La HPLC prep. no pudo proporcionar el producto deseado. Se concentró el filtrado a vacío, la purificación de ISCO (metanol al 5-20% en DCM) proporcionó N-(6-(6-ciano-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (5 mg, rendimiento del 4%) como un sólido marrón. EM (ESI ion neg.) Hallado m/z: 478, (M-H)⁻.

Ejemplo 268

10 N-(6-(5-Amino-6-cianopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron 3-amino-5-bromopicolinonitrilo (100 mg, 505 μmol) y N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (193 mg, 606 μmol) en 5 ml de DME, se burbujeó Ar durante 2 minutos. Se mezcló Na_2CO_3 (2 M, 3 ml) seguido por adición de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (80 mg). Se calentó la mezcla a 100°C durante 2 h y se enfrió hasta TA. Se diluyó la mezcla mediante EtOAc (200 ml), se lavó mediante agua y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se concentró a vacío para proporcionar 100 mg de aceite marrón, se añadió metanol al 10% en DCM, se formó un sólido, tras la filtración, se obtuvo N-(6-(5-amino-6-cianopiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (20 mg, rendimiento del 13%) como un sólido blanquecino. EM (ESI ion neg.) Hallado m/z: 308, (M-H)⁻.

Ejemplo 269

20 N-(6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapas 1. N-(6-(5-Amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Se agitó una mezcla de 5-(2-acetamidobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ilcarbamato de bis(terc-butilo) (900 mg, 1734 μmol) y TFA (3500 μl , 45429 μmol) en DCM (10 ml) a ta. Tras 2 h, la reacción se ha completado. Se evaporó la mezcla. Se añadió MeOH (10 ml) y se concentró la suspensión espesa para dar una película. EM (ESI, ion pos.) m/z: calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{OS}$: 318,0; hallado: 319,0 (M+1). Se usó este material directamente en la siguiente etapa.

Etapas 2. N-(6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Se enfrió una suspensión de N-(6-(5-amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (500 mg, 1568 μmol) y NaBH_4 (500 mg, 13216 μmol) en THF (4 ml) con un baño de hielo. Se añadió lentamente una mezcla fría de formaldehído (700 μl , 9325 μmol) y H_2SO_4 (3000 μl , 9000 μmol). Se añadió más formaldehído (700 μl , 9325 μmol) seguido por la adición de NaCNBH_3 (exceso). Se neutralizó la mezcla con Na_2CO_3 y se envejeció la mezcla a 40°C durante 2 h. Tras dejar en reposo durante la noche a ta, se filtró la mezcla, se lavó con H_2O y se secó al aire. Se suspendió la mezcla en piridina (10 ml) y se trató con HCl (conc., 20 ml). Se filtró la mezcla, se lavó el residuo con HCl (5 N). Se neutralizó el filtrado con NaOH (5 N) y Na_2CO_3 . Se envejeció la suspensión espesa resultante durante la noche. Se filtró la suspensión espesa, se lavó con H_2O y se secó al aire. Se suspendió el sólido en DMSO caliente (10 ml), se diluyó con H_2O caliente (10 ml) y se filtró. Se secó el sólido al aire a lo largo del fin de semana para dar el producto como un polvo verde (180 mg). EM (ESI, ion pos.) m/z: calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{OS}$: 346,0; hallado: 347,0, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,86 (s, 6 H) 7,74-7,89 (m, 3 H) 8,38 (d, J=21,13 Hz, 2 H) 12,43 (s, 1 H).

Ejemplo 270

6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-ilcarbamato de fenilo.

A una mezcla de 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 328 μmol) en piridina (0,3 ml) y DCM (2 ml) se le añadió cloroformiato de fenilo (200 μl , 1594 μmol). Se formó una disolución transparente. Tras estar durante la noche a ta, se diluyó la suspensión espesa con EtOAc (10 ml) y se filtró. Se lavó el sólido con EtOAc, luego con H_2O (2 x 3 ml). La CLEM indicaba que el líquido orgánico contiene la mayoría de producto y subproducto. La pequeña cantidad de sólido que permanecía en el filtro era producto puro (35 mg). EM (ESI, ion pos.) m/z: calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 424,1; hallado: 425,1. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,85 (s, 6 H) 7,33 (t, J=7,53 Hz, 3 H) 7,48 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 7,76-7,88 (m, 3 H) 8,35 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 12,73 (s, 1 H).

Ejemplo 271

50 N-(6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-metoxiacetamida.

Se agitó a ta una mezcla de 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (54 mg, 177 μmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (25 mg, 230 μmol) en DCM-piridina (0,5 ml cada uno). Se añadió más cloruro de 2-metoxiacetilo (25 mg, 230 μmol) tras estar durante la noche, dando como resultado una disolución. La reacción se había

completado tras 1 h. Se concentró la mezcla y se diluyó con NaHCO₃ (saturada, 5 ml). Tras agitar durante 30 min., se filtró la mezcla y se lavó con H₂O (3 x 3 ml) para dar un sólido verde (55 mg, 82%). CLEM: calculado para C₁₇H₁₇ClN₄O₂S: 376,0; hallado: 377,1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,86 (s, 6 H) 3,32 (s, 3 H) 4,23 (s, 2 H) 7,76-7,88 (m, 3 H) 8,36 (s, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 12,39 (s, 1 H).

5 Ejemplo 272

N-(6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-fenoxiacetamida.

A una mezcla de 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (100 mg, 328 μmol) en piridina (0,3 ml) y DCM (2 ml) se le añadió cloruro de 2-fenoxiacetilo (150 μl, 1086 μmol). Se formó una disolución transparente. Se añadió más cloruro de 2-fenoxiacetilo (150 μl, 1086 μmol) hasta que la reacción se había completado. Se evaporó el DCM y se diluyó la mezcla con EtOAc (10 ml). Se filtró la mezcla, se lavó con EtOAc, H₂O (3 x 5 ml) y se secó al aire para dar un polvo gris. EM (ESI, ION POS.) M/Z: calculado para C₂₂H₁₉ClN₄O₂S: 438,1; hallado: 439,1. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,85 (s, 6 H) 4,95 (s, 2 H) 6,90-7,08 (m, 3 H) 7,33 (t, J=7,78 Hz, 2 H) 7,75-7,92 (m, 3 H) 8,36 (s, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 12,70 (s, 1 H).

15 Ejemplo 273

1-(6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-3-(2-morfolinoetil)urea

Se calentó a 60°C una mezcla de 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (95 mg, 312 μmol) y CDI (110 mg, 678 μmol) en DMF (1 ml). Tras reposar durante la noche, se añadió más reactivo y se calentó la mezcla durante 4 h. Se añadió a la mezcla 2-morfolinoetanamina (300 μl, 2286 μmol), se formó una disolución. Tras 3 h, se enfrió la mezcla hasta ta y se diluyó con DCM (15 ml). Se lavó la disolución con H₂O (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el aceite bruto mediante cromatografía en gel de sílice con (NH₃-MeOH 2 N) al 0-5% en DCM para dar el producto como un polvo blanco tras lavado con hexano (45 mg, 31%). EM (ESI, ION POS.) M/Z: calculado para C₂₁H₂₅ClN₆O₂S: 460,1; hallado: 461,1. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,49-2,70 (m, 6 H) 2,92 (s, 6 H) 3,49-3,59 (m, 2 H) 3,71-3,83 (m, 4 H) 7,49 (s, 1 H) 7,56 (d, J=8,03 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H).

25 Ejemplo 274

6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina.

A una mezcla de N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (160 mg, 461 μmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH (1000 μl, 5000 μmol). Se calentó la mezcla hasta 60°C durante 5,5 h. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl (5 N, 1 ml), se filtró y se lavó el sólido con H₂O (3 x 2 ml) y se secó al aire (140 mg). EM (ESI, ION POS.) M/Z: calculado para C₁₄H₁₃ClN₄S: 304,5; hallado: 305,0. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,83 (s, 6 H) 7,42 (s, 1 H) 7,53-7,77 (m, 4 H) 8,10 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H).

30 Ejemplo 275

N-(6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)-2-(dimetilamino)acetamida.

Se calentó hasta 60°C una mezcla de 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (70 mg, 230 μmol), HATU (210 mg, 552 μmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (45 mg, 436 μmol) en DMF (2,5 ml) durante 2 h. Se diluyó la disolución con H₂O (20 ml) hasta que se volvió turbia y se enfrió hasta ta. Se filtró la mezcla, se lavó con H₂O (10 ml), Na₂HCO₃ (saturado, 5 ml) y H₂O (5 ml). Se disolvió el filtro en MeOH (al 10%) en DCM y se secó sobre MgSO₄. Se filtró la fase orgánica, se concentró para dar un sólido amarillo. Esto se purificó adicionalmente sobre sílice usando MeOH en EtOAc (al 0-5%) para dar un sólido de color amarillo claro. Una segunda purificación con hexano-acetona 1:1 eliminó la impureza menos polar (Nac) eficazmente, produciendo un sólido blanco (30 mg). EM (ESI, ION POS.) M/Z: calculado para C₁₈H₂₀ClN₅OS: 389,1; hallado: 390,1. ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 2,93 (s, 3 H) 3,25 (s, 2 H) 7,52 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,63 (dd, J=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,27 (d, J=2,15 Hz, 1 H).

40 Ejemplo 276

45 N-(6-(6-Cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)metanosulfonamida

A una suspensión espesa de 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina (60 mg, 197 μmol) en DCM (2 ml) se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (400 μl, 5168 μmol) y piridina (300 ul). Tras estar durante la noche, se añadió Et₃N (0,3 ml). Tras estar durante la noche, se diluyó la mezcla con H₂O y se agitó durante varios días. Se filtró la mezcla, se lavó con H₂O para dar un sólido que es principalmente el producto (R_f 2,20), con una pequeña cantidad de acetamida (R_f 3,39, m/e 347). Se lavó el sólido con EtOAc y EtOAc caliente que contenía MeOH al 5% para dar el producto como un sólido marrón (40 mg, al 53%). EM (ESI, ION POS.) M/Z: calculado para C₁₅H₁₅ClN₄O₂S₂: 382,0; hallado: 383,0. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,84 (s, 6 H) 3,03 (s, 3 H) 7,41 (d,

J=6,06 Hz, 1 H) 7,66-7,87 (m, 2 H) 8,26 (d, J=26,21 Hz, 2 H) 12,90-13,23 (m, 1 H).

Ejemplo 277

5-(2-Acetamidobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ilcarbamato de bis(terc-butilo)

Se calentó bajo nitrógeno a 85°C una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridin-3-ilcarbamato de bis(terc-butilo) (1,70 g, 4,2 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,16 g, 0,17 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (1,3 g, 4,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (160 mg) y Na₂CO₃ (1,10 g, 10 mmol) en DME (25 ml)-H₂O (5 ml). Tras 5 h, se concentró la mezcla como un lodo. Se añadió H₂O (20 ml) y se calentó la mezcla a 40°C durante 30 min. antes de que se filtrara. Se trituró el sólido con THF-hexano caliente (1:3) y se filtró. Se disolvió el sólido en EtOAc-DCM caliente y se filtró. Se concentró el filtrado. Se trituró este sólido rosa con hexano caliente (30 ml) y DCM (15 ml) para dar el producto como un sólido de color tostado (1,05 g, al 49%). EM (ESI, ion pos.) m/z: calculado para C₂₄H₂₇ClN₄O₅S: 518,1; hallado: 519,1 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,46 (s, 18 H) 2,32 (s, 3 H) 7,55 (dd, J=8,51, 1,27 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,61 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 10,06 (s, 1 H).

Para los ejemplos de compuesto 278-303, HPLC-EM se refiere al tiempo de retención para el compuesto descrito adquirido usando una columna SB C18 personalizada de Agilent de 3,0 x 50 mm (Agilent Technologies, citado anteriormente, PN USGAH01021); partícula de 3,5 μm; temperatura = 40°C; flujo = 1,5 ml min.⁻¹; A = TFA al 0,1% en agua, B = TFA al 0,1% en ACN; composición inicial = B al 10%; gradiente: 0 → 3 min., gradiente lineal de B de desde al 10 hasta al 95%; 3 → 3,5 min., isocrático a B al 95%; 3,5 min., escalón hasta B al 10%; 5 min. hasta el final). Se obtuvieron mediciones de espectrometría de masas (m/z) usando ionización de APCI que normalmente produce el ion original cargado por o bien un protón (M+H⁺) o bien sodio (M + Na⁺).

Ejemplo 278

Trifluoro-(2-(N-acetil)aminobenzo[d]tiazol-6-il)borato de potasio

Se cargó un matraz de PTFE de 5 ml con N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,300 g, 0,943 mmol), 3 ml de MeOH y una barra agitadora. Se trató la disolución con fluoruro de potasio ácido (184 mg, 2,36 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se enfrió entonces el matraz en una nevera a -20°C durante la noche. Se recogieron los sólidos usando un filtro de PTFE de 0,22 μm y se lavaron con agua (3 x 1 ml). Se secaron entonces los sólidos a 60°C y < 1 mm de Hg durante 6 h para producir trifluoro-(2-(N-acetil)aminobenzo[d]tiazol-6-il)borato de potasio (0,230 g, rendimiento del 81,8%). ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 7,73 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,91 (dd, J=8,22, 1,17 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, D₂O al 10% en DMF-d₆, ref = KF (-125,3)) δ ppm -78,99 (s, 1 F). ¹³C-RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 22,45 (s, 1 C) 117,96 (s, 1 C) 119,34 (s, 1 C) 127,16 (s, 1 C) 131,00 (s, 1 C) 131,78 (s, 1 C) 149,89 (s, 1 C) 160,01-160,13 (m, 1 C) 171,15 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 0,96 min. (el 99,1% a 215 nm; el 98,6% a 254 nm; m/z = 259,0, calculado para C₉H₉BN₂OS + Na⁺ = 259,0; se asume que surge de la hidrólisis *in situ* del resto BF₃ para dar B(OH)₂ durante la ionización).

Ejemplo 279

5-Bromo-2-yodopiridin-3-ol

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca, de 500 ml con 5-bromopiridin-3-ol (10,00 g, 57,5 mmol), 80 ml de agua y una barra agitadora. Se trató la suspensión espesa con cristales de carbonato de sodio monohidratado (4,80 ml, 115 mmol) y se purgó el matraz con Ar. Tras 15 minutos, se calentó cuidadosamente la suspensión espesa con una pistola de aire caliente hasta que la disolución se volvió homogénea. Se agitó la disolución durante 15 minutos adicionales y se añadió yodo (mallinckrodt) (14,6 g, 57,5 mmol). Se agitó la reacción bajo Ar durante la noche en una campana oscura. Se trató entonces cuidadosamente la suspensión espesa con HCl 2 N hasta que se observó un pH de 2,5. Se filtró la suspensión espesa y se lavaron los sólidos recogidos con agua (2 x 50 ml). Se secaron los sólidos bajo una corriente de nitrógeno durante 3 h, se disolvieron en 100 ml de MeOH caliente, se filtraron en caliente y se dejó que se enfriaran a lo largo de 96 h. Se recogieron los cristales que se habían formado a lo largo de este tiempo usando un filtro de presión equipado con una membrana de PTFE de 0,22 μm. Se lavaron los sólidos con MeOH (2 x 25 ml) y DCM (3 x 30 ml). Se secaron los sólidos bajo una corriente de nitrógeno durante 2 h y luego a 60°C y < 1 mm de Hg durante 30 minutos para producir 5-bromo-2-yodopiridin-3-ol (7,9197 g, rendimiento del 45,9%). ¹H-RMN (400 MHz, THF) δ ppm 7,20 (dd, J=2,10, 0,44 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=2,10, 0,44 Hz, 1 H) 9,78 (s, 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, THF) δ ppm 109,16 (s, 1 C) 120,77 (s, 1 C) 124,01 (s, 1 C) 143,16 (s, 1 C) 155,87 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,69 min. (el 98,6% a 215 nm; el 95,4% a 254 nm; m/z = 299,8, calculado para C₅H₃⁷⁹BrNO + H⁺ = 299,8; m/z = 301,8, calculado para C₅H₃⁸¹BrNO + H⁺ = 301,8).

Ejemplo 280

5-Bromo-2-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina y 5-bromo-2-cloro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml, seco, con 5-bromo-2-yodopiridin-3-ol (2,30 g, 7,67

mmol), 15 ml de THF anhidro, una barra agitadora y N,N-diisopropiletilamina, al 99,5% (1,74 ml, 9,97 mmol). Se ajustó el matraz con una entrada de atmósfera inerte y se purgó con Ar durante varios minutos. A la disolución en agitación se le añadió cloruro de 2-metoxietoximetilo (0,955 ml, 8,44 mmol) a lo largo de 5 minutos. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h y se vertió sobre 100 ml de DCE. Se lavó la disolución con NaHCO₃ al 5% (2 x 25 ml) y se hizo pasar la disolución de DCE a través de una Varian Chem elute CE1010 no tamponada (100 ml, PN 12198010). Se extrajo el tubo con DCE (2 x 40 ml) y se concentró la disolución de DCE combinada a vacío. Se purificó el residuo usando 80 g de SiO₂ empaquetado en húmedo con THF al 5% en hexanos y se eluyó con 500 ml de THF al 10%, seguido por 500 ml de THF al 15% en hexanos. Se aisló una banda que eluía con R_f = 0,33 (THF al 15% en hexanos). Se eliminó el disolvente a vacío para producir 5-bromo-2-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina como el componente principal de una mezcla 70:30 con 5-bromo-2-cloro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina (2,0846 g). Datos para 5-bromo-2-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina: ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,38 (s, 3 H) 3,57 (dd, J=6,43, 2,70 Hz, 1 H) 3,57 (t, J=4,46 Hz, 1 H) 3,87 (ddd, J=6,34, 2,76, 1,94 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 7,50 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=2,05 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (75 MHz, cloroformo-d) δ ppm 59,04 (s, 1 C) 68,53 (s, 1 C) 71,28 (s, 1 C) 94,17 (s, 1 C) 110,02 (s, 1 C) 120,28 (s, 1 C) 124,12 (s, 1 C) 144,61 (s, 1 C) 153,67 (s, 1 C). Datos de RMN para 5-bromo-2-cloro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina: ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,38 (s, 3 H) 3,57 (dd, J=6,43, 2,70 Hz, 1 H) 3,57 (t, J=4,46 Hz, 1 H) 3,87 (ddd, J=6,34, 2,76, 1,94 Hz, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 7,71 (d, J=2,12 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,12 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (75 MHz, cloroformo-d) δ ppm 59,04 (s, 1 C) 68,53 (s, 1 C) 71,28 (s, 1 C) 94,24 (s, 1 C) 118,90 (s, 1 C) 126,44 (s, 1 C) 140,18 (s, 1 C) 142,57 (s, 1 C) 149,75 (s, 1 C).

20 Ejemplo 281

2-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-iloxi)propanonitrilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 5 ml, seco, con una mezcla 95-5 de 5-bromo-2-cloropiridin-3-ol y 3-bromo-2-cloropiridin-5-ol (0,2031 g, 0,9744 mmol), una barra agitadora, 2 ml de DMF anhidra y 2-cloropropanonitrilo (0,4310 ml, 4,872 mmol). A la mezcla se le añadió carbonato de cesio (CS₂CO₃) (0,3492 g, 1,072 mmol) y se selló el matraz con un septo. Se calentó la reacción usando un baño de aceite a 100°C durante 4 h y se enfrió. Se diluyó la DMF con 4 ml de THF y se cargó la suspensión espesa sobre 5 g de SiO₂ empaquetado en húmedo con THF. Se eluyó la sílice con 50 ml de THF y se concentró el volumen eluído a vacío. Se estudió una muestra mediante purificación preparativa usando una columna Xterra MS C18 de 2,1 x 50 mm con un tamaño de partícula de 3,5 μm (PN 186000400); A = NH₄HCO₃ 10 mM en agua, pH ajustado con NH₄OH concentrado a 9,6; B = ACN; gradiente: inicial a 1 ml/min., B al 10%; 0 → 5 min a 1 ml/min., gradiente lineal hasta B al 100%; 5 → 6,9 min. a 1 ml/min., isocrático a B al 100%; 6,9 → 6,95 min. a 1 ml/min., gradiente lineal hasta B al 10%, 8 min. hasta el final. Se observó un pico principal a 2,87 minutos. Se purificó la muestra usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 30 x 100 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 μm, forma esférica, PN 186001942); gradiente: 0 → 5 min. a 35 ml/min., B al 10%; 5 → 20 min. a 35 ml/min., gradiente lineal hasta B al 40%; 20 → 24,9 min. a 35 ml/min., isocrático a B al 40%; 25,0 min. → 29,9 min. a 35 ml/min., escalón hasta B al 100%; 30 → 40 min. a 35 ml/min., escalón hasta B al 10%; 40 min. hasta el final. A = NH₄HCO₃ 10 mM en agua, pH ajustado con NH₄OH concentrado a 9,6; B = ACN. Se aisló una banda que eluía desde los 23,6 hasta los 25,4 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 2-(5-bromo-2-cloropiridin-3-iloxi)propanonitrilo y 2-(5-bromo-2-cloropiridin-3-iloxi)propanonitrilo (0,1316 g). Datos para 2-(5-bromo-2-cloropiridin-3-iloxi)propanonitrilo: ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,89 (d, J=6,85 Hz, 3 H) 4,91 (q, J=6,75 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=1,96 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 19,74 (s, 1 C) 64,43 (s, 1 C) 116,75 (s, 1 C) 118,90 (s, 1 C) 127,53 (s, 1 C) 141,30 (s, 1 C) 144,70 (s, 1 C) 148,81 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 2,11 min. (el 83,2% a 215 nm; el 82,1% a 254 nm; m/z = 260,9, calculado para C₈H₆⁷⁹Br³⁵ClN₂O + H⁺ = 260,9; m/z = 262,9, calculado para C₈H₆⁸¹Br³⁵ClN₂O + H⁺ = 262,9).

45 Ejemplo 282

2-(5-Bromopiridin-3-iloxi)acetónitrilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 250 ml, seco, con 3-bromo-5-hidroxipiridina 3 (4,9470 g, 28,4 mmol), 40 ml de ACN anhidro, carbonato de cesio (CS₂CO₃) (3,41 ml, 42,6 mmol) y una barra agitadora. Se ajustó el matraz con una entrada de Ar y se enfrió hasta 0°C. A la disolución se le añadió 2-cloroacetónitrilo (2,34 ml, 37,0 mmol) disuelto en 10 ml de ACN anhidro a lo largo de 15 minutos mediante un embudo de adición. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la suspensión espesa a través de una membrana de filtro de PTFE de 0,22 μm y se concentró bajo una corriente de nitrógeno. Se cargó el residuo sobre 100 g de SiO₂ empaquetado en húmedo con ACN y se eluyó con 500 ml de ACN. Se concentró el eluyente a vacío y se sublimó el residuo a 0,5 mm de Hg en un baño de aceite a 90°C para producir 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)acetónitrilo (3,49 g, rendimiento del 57,6%). ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 5,12 (s, 2 H) 7,81 (dd, J=2,63, 1,83 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=2,63 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=1,83, 0,29 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (75 MHz, MeOH) δ ppm 55,24 (s, 1 C) 116,18 (s, 1 C) 121,90 (s, 1 C) 126,59 (s, 1 C) 137,86 (s, 1 C) 145,61 (s, 1 C) 155,29 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,42 min. (el 99,0% a 215 nm; el 98,9% a 254 nm; m/z = 212,8, calculado para C₇H₅⁷⁹Br₂N₂O + H⁺ = 213,0, m/z = 214,8, calculado para C₇H₅⁸¹Br₂N₂O + H⁺ = 215,0).

Ejemplo 283

2-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-iloxi)acetonitrilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 10 ml, seco, con 5-bromo-2-cloropiridin-3-ol (0,0518 g, 0,249 mmol), carbonato de cesio (0,0972 g, 0,298 mmol), una barra agitadora y 2 ml de DMF anhidra. Se trató la suspensión espesa en agitación con 2-cloroacetonitrilo (0,0709 ml, 1,12 mmol) y se ajustó con una entrada de atmósfera inerte. Se calentó la reacción hasta 80°C usando un baño de aceite durante 3 h y se enfrió. Se filtró la suspensión espesa a través de un filtro de PTFE de 0,22 µm y se concentró a vacío. Se purificó el residuo en una inyección usando una columna diol-120-NP empaquetada de YMC (PN DN12S05-2520 de peso, 250 x 20 mm, partícula esférica, tamaño de partícula de 5 µm, tamaño de poro de 120 Å, flujo = 20 ml/min.: A = hexanos; B = THF; isocrático a B al 15%). Se aisló una fracción que eluyó desde los 10,0 hasta los 11,8 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 2-(5-bromo-2-cloropiridin-3-iloxi)acetonitrilo (0,0375 g, rendimiento del 61,0%). ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 4,88 (s, 2 H) 7,52 (d, J=1,97 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=1,97 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (75 MHz, cloroformo-d) δ ppm 54,71 (s, 1 C) 113,51 (s, 1 C) 118,90 (s, 1 C) 125,53 (s, 1 C) 140,63 (s, 1 C) 144,40 (s, 1 C) 148,93 (s, 1 C).

Ejemplo 284

Clorhidrato de 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)etanamina

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 15 ml, seco con 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)acetonitrilo (0,9321 g, 4,38 mmol), 4 ml de THF anhidro y una barra agitadora. Se purgó el matraz con Ar y se ajustó con un condensador de reflujo. Se trató la disolución en agitación con borano-sulfuro de dimetil (1,66 ml, 17,5 mmol) y se calentó la disolución usando un baño de aceite a 80°C durante 3 h. Se enfrió la reacción usando un baño de hielo-agua y se extinguió cuidadosamente con sal de Rochelle saturada. Tras la adición, se retiró el matraz del baño de enfriamiento y se añadieron 10 ml de THF. Se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la suspensión espesa sobre 100 ml de DCM y se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,22 µm. Se concentró la disolución a vacío y se disolvió en 20 ml de EtOH. Se concentró la disolución a vacío hasta 5 ml. Se añadió una barra agitadora y se trató la disolución con ácido clorhídrico 2 N (7,99 ml, 16,0 mmol). Se calentó la disolución hasta 80°C durante 10 minutos y se enfrió. Se eliminó el disolvente a vacío y se calentó el residuo en 5 ml de EtOH anhidro. Se había formado un precipitado y se recogió usando un filtro de vidrio grueso y nitrógeno con presión positiva. Se lavó el sólido con EtOH frío (2 x 3 ml). Se secó inicialmente el sólido bajo una corriente de nitrógeno y entonces a 60°C y < 1 mm de Hg durante 1 h para producir clorhidrato de 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)etanamina (0,210 g, rendimiento del 18,9%) de un sólido blanco. ¹H-RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 3,49 (t, J=4,79 Hz, 2 H) 4,45 (dd, J=5,38, 4,50 Hz, 2 H) 8,23 (dd, J=2,49, 1,81 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=2,54 Hz, 1 H) 8,54 (d, J=1,76 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 38,57 (s, 1 C) 65,74 (s, 1 C) 121,89 (s, 1 C) 131,32 (s, 1 C) 131,57 (s, 1 C) 138,27 (s, 1 C) 155,94 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 0,50 min. (95,3% a 215 nm; 94,1% a 254 nm; m/z = 216,9, calculado para C₇H₉⁷⁹BrN₂O + H⁺ = 217,0; m/z = 218,9, calculado para C₇H₉⁸¹BrN₂O + H⁺ = 219,0). Se disolvió la muestra en 20 ml de EtOH y se trató con 0,69 mmol g⁻¹ de carbonato-Si (Silicycle, 2,9 g, 2,0 mmol). Se volteó ocasionalmente la suspensión espesa a mano y se filtró. Se lavó la sílice con EtOH (3 x 10 ml) y se concentraron los eluyentes combinados a vacío para producir 0,192 de 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)etanamina como una base libre.

Ejemplo 285

N-(2-(5-Bromopiridin-3-iloxi)etil)-2-metoxiacetamida

Se cargó un matraz con forma de pera de una boca de 25 ml, seco con 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)etanamina (0,1951 g, 0,90 mmol), una barra agitadora y 3 ml de DCE anhidro. Se trató la suspensión espesa con die (0,23 ml, 1,3 mmol) y se sonicó brevemente. Se ajustó el matraz con una entrada de Ar y se purgó con Ar durante 3 minutos. Se enfrió la suspensión espesa usando un baño de hielo-agua y se trató con cloruro de metoxiacetilo (0,090 ml, 0,99 mmol). Se agitó la reacción durante 2 h y se extinguió con 15 ml de EtOH. Se retiró el baño de enfriamiento y se añadieron 0,69 mmol g⁻¹ de carbonato-Si (Silicycle, 2,6 g, 1,8 mmol). Se agitó la suspensión espesa durante 15 minutos y se filtró. Se eluyó la sílice con EtOH (2 x 20 ml) y se concentraron los eluyentes combinados a vacío para producir 0,184 g de material. Se llevó el residuo a 1 ml de THF anhidro y se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,22 µm, y se concentró hasta 0,5 ml bajo una corriente de nitrógeno en un vial de reacción para microondas cónico. Se trató la disolución con 0,25 ml de MTBE y se selló el recipiente. Se calentó la disolución turbia con una pistola de aire caliente hasta que la disolución se volvió transparente y se dejó que se enfriara a lo largo de 72 h. Se habían formado cristales en el fondo del vial cónico. Se retiraron las aguas madres y se lavaron los cristales con 0,5 ml de MTBE y se desecharon (HCl de Hunig). Se concentraron las aguas madres a vacío. Se purificó el residuo en una inyección usando una columna Spherisorb S5 de Waters (PN PSS830195, 20 X 250 mm, poro de 60 Å, tamaño de partícula de 5 µm); flujo = 20 ml/min; A = DCE, B = EtOH; isocrático a B al 5%. Se aisló una banda que eluía desde los 3,3 hasta los 3,6 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(2-(5-bromopiridin-3-iloxi)etil)-2-metoxiacetamida (0,0302 g, rendimiento del 12%). ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,43 (s, 3 H) 3,74 (q, J=5,19 Hz, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,11 (t, J=5,19 Hz, 2 H) 6,95 (s.a., 1 H) 7,38 (d, J=4,46 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=1,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 286

1-((5-Bromopiridin-3-iloxi)metil)ciclopropanamina

Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml, seco con 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)acetonitrilo (0,0996 g, 0,47 mmol), 3 ml de THF anhidro y una barra agitadora. Se ajustó el matraz con una entrada de atmósfera inerte y se purgó con Ar durante varios minutos. Se trató la disolución con isopropóxido de titanio (0,15 ml, 0,51 mmol). A la disolución en agitación se le añadió disolución de bromuro de etilmagnesio 1,0 M (0,94 ml, 0,94 mmol) mediante una bomba de jeringa a lo largo de 30 minutos. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h tras lo cual se añadió 1 ml de sal de Rochelle saturada, seguido por 5 ml de THF anhidro. Se agitó/sonicó la suspensión espesa a lo largo del transcurso de 1 h. Se aplicó entonces la disolución a 20 g de SiO₂ empaquetado en húmedo con THF. Se eluyó la sílice con 75 ml de THF anhidro y se concentró el eluyente a vacío. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 10%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 40%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 40%, 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 10%; 60 min. hasta el final; A = NH₄HCO₃ 10,7 mM en agua, pH ajustado a 8,6 con NH₄OH concentrado; B acetonitrilo). Se aisló una banda que eluía desde los 16,1 hasta los 18,3 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 1-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)ciclopropanamina (0,0214 g, rendimiento del 19%). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,64 - 0,67 (m, 2 H) 0,77 - 0,81 (m, 2 H) 1,78 (s.a., 2 H) 3,88 (s, 2 H) 7,37 (dd, J=2,54, 1,86 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=2,54 Hz, 1 H) 8,29 (d, J=1,86 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 12,89 (s, 2 C) 33,49 (s, 1 C) 77,00 (s, 1 C) 120,35 (s, 1 C) 124,03 (s, 1 C) 136,43 (s, 1 C) 143,07 (s, 1 C) 155,53 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 0,87 min. (>99% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 242,9, calculado para C₉H₁₁⁷⁹BrN₂O + H⁺ = 243,0; m/z = 244,9, calculado para C₉H₁₁⁸¹BrN₂O + H⁺ = 245,0).

Ejemplo 287

(R)-5-((5-Bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-2-ona

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca, de 5 ml con difenil-[4-(1h,1h,2h,2h-perfluorodecil)fenil]fosfina (Fluorous Technologies, Pittsburg, PA, 0,35 g, 0,49 mmol), una barra agitadora y 1 ml de THF anhidro. Se ajustó el matraz con una entrada de atmósfera inerte y se purgó con Ar durante varios minutos. Se enfrió la disolución usando un baño de hielo-agua y se trató con fDEAD (Fluorous Technologies, 0,41 g, 0,49 mmol) disuelto en 1 ml de THF anhidro. Tras 5 minutos, se añadieron en sucesión (R)-(-)-5-(hidroximetil)-2-pirrolidinona (0,056 g, 0,49 mmol) y 3-bromo-5-hidroxipiridina (0,0565 g, 0,32 mmol). Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 h y se agitó un total de 96 h. Se eliminó el THF usando una corriente de nitrógeno y se disolvió el residuo en 0,5 ml de DMF anhidra. Se cargó la disolución sobre un cartucho FluoroFlash[®] Fluorous SPE (5 g, tubo de 15 ml, PN 801-0058S) que se había preacondicionado con 50 ml de MeOH, seguido por 50 ml de MeOH al 20% en agua. Se usaron dos alícuotas adicionales de 0,5 ml de DMF para cuantificar la transferencia. Se eluyó el cartucho con 50 ml de metanol acuoso al 70%, 50 ml de metanol acuoso al 80%. Se concentraron los eluyentes combinados a vacío. Se llevó el residuo a 2 ml de THF anhidro y se hizo pasar a través de 250 mg de SiO₂ empaquetado en húmedo con THF. Se lavó la sílice con 5 ml de THF anhidro y se concentró a vacío. Se disolvió el residuo en 3 ml de THF anhidro y se trató con 0,68 mmol g⁻¹ de carbonato-Si (0,48 g, 0,32 mmol). Se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. Se eluyó la sílice con 5 ml de THF anhidro y se concentraron los eluyentes combinados a vacío para producir (R)-5-((5-bromopiridin-3-iloxi)metil)pirrolidin-2-ona (0,0813 g, rendimiento del 92%). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,09 min. (94,1% a 215 nm; 93,2% a 254 nm; m/z = 271,0, calculado para C₁₀H₁₁⁷⁹BrN₂O₂ + H⁺ = 271,0; m/z = 272,9, calculado para C₁₀H₁₁⁸¹BrN₂O₂ + H⁺ = 273,0).

Ejemplo 288

N-(6-(5-(Cianometoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 15 ml, seco con 2-(5-bromopiridin-3-iloxi)acetonitrilo (0,162 g, 0,762 mmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,2021 g, 0,635 mmol), 5 ml de THF y una barra agitadora. Se purgó el matraz con Ar durante 2 minutos y se ajustó con una entrada de atmósfera inerte. A la disolución en agitación se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,147 g, 0,127 mmol) seguido por carbonato de sodio 2 M (0,953 ml, 1,91 mmol). Se sometió a reflujo la suspensión espesa durante la noche y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se vertió la mezcla sobre 15 ml de agua y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Se cargaron los extractos de DCM sobre una Varian Chem elute CE1010 no tamponada (100 ml, PN 12198010). Se extrajo el tubo con DCM (4 x 20 ml). Se concentraron los extractos combinados a vacío y se llevó el residuo a 1 ml de DCM. Se formó un precipitado que se recogió usando un filtro de vidrio grueso ajustado con un filtro de jeringa de 0,22 µm. Se secó el sólido a 60°C a < 1 mm de Hg durante 1 h para producir N-(6-(5-(cianometoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (15 mg, 7,3%). ¹H-RMN (300 MHz, pir.) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 4,98 (s.a., 1 H) 5,56 (s, 2 H) 7,75 (dd, J=8,40, 1,90 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=2,81, 1,86 Hz, 1 H) 8,02 (dd, J=8,44, 0,48 Hz, 1 H) 8,27 (dd, J=1,90, 0,44 Hz, 1 H) 8,77 (d, J=2,85 Hz, 1 H) 8,93 (d, J=1,83 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (75 MHz, pir.) δ ppm 23,71 (s, 1 C) 55,20 (s, 1 C) 116,92 (s, 1 C) 120,84 (s, 1 C) 121,15 (s, 1 C) 122,27 (s, 1 C) 126,25 (s, 1 C) 133,18 (s, 1 C) 134,41 (s, 1 C) 137,61 (s, 1 C) 138,12 (s, 1 C) 143,50 (s, 1 C) 150,53 (s, 1 C) 154,29 (s, 1 C) 160,70 (s, 1 C) 170,19 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,34 min. (93,6% a 215 nm; 96,7% a 254 nm; m/z = 325,6,

calculado para $C_{16}H_{12}N_2O_4S + H^+ = 325,1$).

Ejemplo 289

N-(6-(5-Fluoropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Se cargó un vial cónico de 5 ml con carbonato de cesio (0,11 ml, 1,4 mmol), 0,2 ml de agua y una barra agitadora. Se agitó la suspensión espesa hasta que fue homogénea. A la disolución se le añadió 3-bromo-5-fluoropiridina (0,1003 g, 0,57 mmol), 2 ml de THF anhidro, trifluoro-(2-(N-acetil)aminobenzo[d]tiazol-6-il)borato de potasio 2 (0,171 g, 0,57 mmol) y complejo de Pd dppf-DCM (0,094 g, 0,11 mmol). Se purgó el recipiente con Ar y se selló. Se irradió la reacción usando un microondas de Biotage hasta 100°C durante 20 minutos. Se vertió la mezcla resultante sobre 50 ml de agua y se agitó durante 4 h. Se recogió el precipitado usando una frita de vidrio usando nitrógeno con presión positiva. Se lavaron los sólidos con EtOH (1 ml) y luego DCM (3 x 3 ml). Se secaron los sólidos bajo una corriente de nitrógeno y luego a 60°C y < 1 mm de Hg durante 1 h para producir N-(6-(5-fluoropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,084 g, rendimiento del 51%). ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 7,86 (dd, J=8,41, 0,49 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=8,51, 1,96 Hz, 1 H) 8,14 (ddd, J=10,47, 2,69, 1,91 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=1,86, 0,49 Hz, 1 H) 8,59 (d, J=2,64 Hz, 1 H) 8,93 (t, J=1,81 Hz, 1 H) 12,44 (s.a., 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 22,45 - 22,88 (m, 1 C) 120,65 - 120,89 (m, 1 C) 121,10 (d, J=19,07 Hz, 1 C) 121,44 (s, 1 C) 125,78 (s, 1 C) 131,69 (d, J=1,30 Hz, 1 C) 133,53 (s, 1 C) 136,50 (d, J=22,97 Hz, 1 C) 138,11 (d, J=4,34 Hz, 1 C) 144,50 (d, J=3,90 Hz, 1 C) 149,83 (s, 1 C) 160,24 (d, J=254,46 Hz, 1 C) 159,70 (s, 1 C) 169,98 (s, 1 C). ¹⁹F-RMN (377 MHz, DMF ref.: CFC1₃) δ ppm - 127,89 (s, 1 F). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,57 min. (97,0% a 215 nm; 97,6% a 254 nm; m/z = 288,0, calculado para $C_{14}H_{10}FN_3OS + H^+ = 288,1$).

20 Ejemplo 290 y ejemplo 291

N-(6-(6-Cloro-5-(1-cianoetoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (290) y N-(6-(2-cloro-5-(1-cianoetoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (291)

Preparado de manera análoga al ejemplo de compuesto 289. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 25%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 55%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 55%, 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 25%; 60 min. hasta el final; nombre de archivo = 10090701, A = agua; B = TFE al 10% en ACN). Se aisló una banda que eluía desde los 21,2 hasta los 22,4 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(6-cloro-5-(1-cianoetoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida. ¹H-RMN (400 MHz, THF) δ ppm 1,84 (d, J=6,65 Hz, 2 H) 2,22 (s, 3 H) 2,49 (s.a., 1 H) 5,42 (q, J=6,65 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,41, 1,86 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 7,90 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 11,37 (s.a., 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, THF) δ ppm 23,03 (s, 1 C) 30,81 (s, 1 C) 64,90 (s, 1 C) 118,64 (s, 1 C) 120,99 (s, 1 C) 122,24 (s, 1 C) 122,85 (s, 1 C) 126,04 (s, 1 C) 132,52 (s, 1 C) 134,74 (s, 1 C) 138,15 (s, 1 C) 141,13 (s, 1 C) 142,09 (s, 1 C) 149,83 (s, 1 C) 150,79 (s, 1 C) 160,42 (s, 1 C) 169,46 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 2,08 min. (96,3% a 215 nm; 97,4% a 254 nm; m/z = 373,0, calculado para $C_{17}H_{13}ClN_4O_2S + H^+ = 373,0$). Se aisló una banda que eluía desde los 19,8 hasta los 20,7 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(2-cloro-5-(1-cianoetoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida. ¹H-RMN (400 MHz, THF) δ ppm 1,76 (d, J=6,75 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 5,36 (q, J=6,72 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J=8,41, 1,86 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=3,03 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=8,36, 0,54 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=1,81, 0,54 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=3,03 Hz, 1 H) 11,36 (s.a., 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, THF) δ ppm 18,88 (s, 1 C) 21,89 (s, 1 C) 63,18 (s, 1 C) 117,52 (s, 1 C) 120,22 (s, 1 C) 122,08 (s, 1 C) 126,92 (s, 1 C) 127,08 (s, 1 C) 132,29 (s, 1 C) 132,62 (s, 1 C) 136,49 (s, 1 C) 137,29 (s, 1 C) 142,72 (s, 1 C) 149,31 (s, 1 C) 152,26 (s, 1 C) 159,31 (s, 1 C) 168,27 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,95 min. (89,0% a 215 nm; 86,5% a 254 nm; m/z = 373,0, calculado para $C_{17}H_{13}ClN_4O_2S + H^+ = 373,0$).

Ejemplo 292

45 N-(6-(6-Cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Preparado de manera análoga al ejemplo de compuesto 289. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 10%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 40%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 40%, 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 10%; 60 min. hasta el final; A = NH₄HCO₃ 10,0 mM en agua, pH ajustado a 9,6 con NH₄OH concentrado; B acetónitrilo). Se aisló una banda que eluía desde los 20,3 hasta los 22,5 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0098 g, rendimiento del 21%). ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 2,18 (d, J=0,39 Hz, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 3,41 (dd, J=5,33, 4,06 Hz, 2 H) 3,76 (dd, J=5,38, 4,1 1 Hz, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 7,69 - 7,72 (m, 2 H) 7,95 (dd, J=2,05, 0,29 Hz, 1 H) 8,30 (t, J=0,78 Hz, 1 H) 8,34 (dd, J=2,15, 0,49 Hz, 1 H) 12,24 (s.a., 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 22,69 (s, 1 C) 58,28 (s, 1 C) 68,65 (s, 1 C) 71,68 (s, 1 C) 94,63 (s, 1 C) 120,64 (s, 1 C) 121,42 (s, 1 C) 122,83 (s, 1 C) 125,71 (s, 1 C) 131,95 (s, 1 C) 133,51 (s, 1 C) 137,08 (s, 1 C) 139,70 (s, 1 C) 140,06 (s, 1 C) 149,61 (s, 1 C)

149,71 (s, 1 C) 159,59 (s, 1 C) 169,98 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,96 min. (95,1% a 215 nm; 97,2% a 254 nm; m/z = 408,0, calculado para $C_{18}H_{18}ClN_3O_4S + H^+$ = 408,1).

Ejemplo 293

N-(6-(5-((2-Metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 5 Preparado de manera análoga al ejemplo de compuesto 289. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 30 x 100 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186001942); gradiente: 0 → 5 min a 35 ml/min., B al 25%; 5 → 20 min a 35 ml/min., gradiente lineal hasta B al 55%; 20 → 24,9 min a 35 ml/min., isocrático a B al 55%; 25,0 min. → 29,9 min a 35 ml/min., etapa hasta B al 100%; 30 → 40 min a 35 ml/min., etapa hasta B al 25%; 40 min. hasta el final. Se aisló una banda que eluía desde los 16,7 hasta los 17,9 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0137 g, rendimiento del 12,0%). 1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,39 - 3,46 (m, 2 H) 3,64 - 3,73 (m, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 7,53 (dd, J=8,51, 1,76 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=0,88 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=1,57 Hz, 1 H). ^{19}F -RMN (1H acoplado, 377 MHz, CF_3CD_2OD , ref.: $CCl_3F = 0,00$) δ ppm - 65,89 (s, 3 F). ^{13}C -RMN (126 MHz, CF_3CD_2OD) δ ppm 21,29 (s, 255 C) 57,40 (s, 1 C) 67,55 (s, 1 C) 70,88 (s, 1 C) 93,17 (s, 1 C) 121,59 (q, J=272,93 Hz, 1 C) 120,10 (s, 1 C) 120,50 (s, 1 C) 120,66 (s, 1 C) 122,67 (s, 1 C) 122,90 (s, 1 C) 125,91 (s, 1 C) 132,28 (s, 1 C) 132,59 (s, 1 C) 134,83 (q, J=34,51 Hz, 1 C) 138,92 (s, 1 C) 141,69 (s, 1 C) 147,85 (s, 1 C) 152,34 (s, 1 C) 160,34 (s, 1 C) 171,68 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 2,14 min. (98,6% a 215 nm; 99,0% a 254 nm; m/z = 442,0, calculado para $C_{19}H_{18}F_3N_3O_4S + H^+$ = 442,1).

Ejemplo 294

N-(6-(5-(((R)-5-Oxopirrolidin-2-il)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- Preparado de manera análoga al ejemplo de compuesto 289. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 25%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 55%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 55%; 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 25%; 60 min. hasta el final; nombre de archivo = 09200701, A = NH_4HCO_3 10,0 mM en agua, pH ajustado a 9,2 con NH_4OH concentrado; B acetonitrilo). Se aisló una banda que eluía desde los 23,5 hasta los 24,6 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(5-(((R)-5-oxopirrolidin-2-il)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0007 g, rendimiento del 1%). 1H -RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 1,94 - 2,06 (m, J=7,24 Hz, 1 H) 2,17 - 2,30 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 4,04 - 4,11 (m, 1 H) 4,18 (dd, J=9,00, 5,87 Hz, 1 H) 4,31 (dd, J=9,54, 4,35 Hz, 1 H) 7,76 - 7,91 (m, 4 H) 8,33 (d, J=1,66 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,06 min. (89,8% a 215 nm; 94,6% a 254 nm; m/z = 383,0, calculado para $C_{19}H_{18}N_4O_3S + H^+$ = 383,1).

Ejemplo 295 y ejemplo 296

- 35 N-(6-(5-((1-Aminociclopropil)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (295) y N-(6-(5-hidroxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (296).

- Preparado de manera análoga al ejemplo de compuesto 289. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 10%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 40%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 40%; 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 10%; 60 min. hasta el final; A = NH_4HCO_3 10,7 mM en agua, pH ajustado a 9,6 con NH_4OH concentrado; B acetonitrilo). Se aisló una banda que eluía desde los 24,7 hasta los 26,7 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(5-((1-aminociclopropil)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0027 g, rendimiento del 8,7%). 1H -RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 0,60 - 0,69 (m, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 3,46 (s.a., 2 H) 4,14 (s, 2 H) 7,77 (dd, J=2,49, 2,01 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,41, 1,76 Hz, 1 H) 8,34 (d, J=2,54 Hz, 1 H) 8,46 (dd, J=1,76, 0,68 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=1,56 Hz, 1 H). ^{13}C -RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 12,78 (s, 2 C) 22,87 (s, 1 C) 34,32 (s, 1 C) 77,13 (s, 1 C) 119,57 (s, 1 C) 120,72 (s, 1 C) 121,52 (s, 1 C) 125,89 (s, 1 C) 133,38 (s, 1 C) 133,66 (s, 1 C) 137,17 (s, 1 C) 137,52 (s, 1 C) 140,58 (s, 1 C) 149,67 (s, 1 C) 156,42 (s, 1 C) 159,57 (s, 1 C) 170,11 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 0,94 min. (98,8% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 355,1, calculado para $C_{18}H_{18}N_4O_2S + H^+$ = 355,1). Se aisló una banda que eluía desde los 14,8 hasta los 16,8 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(5-hidroxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0023 g, rendimiento del 9,2%). 1H -RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 3,47 (s.a., 1 H) 7,45 (t, J=2,20 Hz, 1 H) 7,60 (dd, J=8,31, 1,66 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,35 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=1,66 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=1,56 Hz, 1 H) 11,17 (s.a., 1 H). ^{13}C -RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 23,18 (s, 1 C) 120,36 (s, 1 C) 120,64 (s, 1 C) 121,28 (s, 1 C) 125,59 (s, 1 C) 133,55 (s, 1 C) 133,75 (s, 1 C) 137,26 (s, 1 C) 137,79 (s, 1 C) 138,73 (s, 1 C) 149,72 (s, 1 C) 155,75 (s, 1 C) 160,39 (s, 1 C) 170,66 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 0,94 min. (>99% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 286,1, calculado para $C_{14}H_{11}N_3O_2S + H^+$ = 286,1).

Ejemplo 298

N-(2-(5-(2-(N-Acetil)aminobenzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-iloxi)etil)-2-metoxiacetamida

Se cargó un recipiente para microondas de alta recuperación de Biotage con carbonato de sodio hidratado (0,048 g, 0,38 mmol), 0,15 ml agua y una barra agitadora. Se sonicó la suspensión espesa y se agitó durante 10 minutos. Se colocó una entrada de atmósfera inerte sobre el recipiente y se añadieron los reactivos restantes bajo un flujo de nitrógeno. Al recipiente se le añadió N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,043 g, 0,14 mmol), 100 mg de catalizador de paladio Pd FibreCat® y N-(2-(5-(bromopiridin-3-iloxi)etil)-2-metoxiacetamida (0,0247 g, 0,085 mmol) disuelta en 1 ml de THF. Se selló el recipiente y se irradió usando un reactor de microondas de química personal de Biotage hasta 130°C durante 25 minutos. Se diluyó la reacción enfrida con 5 ml de THF y se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,22 µm. Se lavó el catalizador con THF (2 x 5 ml) y se concentraron a vacío los filtrados combinados. Se sonicó el residuo en 2 ml de agua y se filtró. Se disolvió entonces el precipitado en 3 ml de MeOH, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 10%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 40%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 40%, 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 10%; 60 min. hasta el final; A = NH₄HCO₃ 10,7 mM en agua, pH ajustado a 8,6 con NH₄OH concentrado; B acetonitrilo). Se aisló una banda que eluía desde los 24,2 hasta los 26,0 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(2-(5-(2-(N-acetil)aminobenzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-iloxi)etil)-2-metoxiacetamida (0,0090 g, rendimiento del 26%). ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,70 (q, J=5,84 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,35 (t, J=5,97 Hz, 2 H) 7,81 (dd, J=2,54, 1,96 Hz, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,86 - 7,90 (m, J=8,41, 1,86 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 8,62 (s.a., 1 H) 12,35 (s.a., 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 22,46 (s, 1 C) 38,02 (s, 1 C) 58,54 (s, 1 C) 66,92 (s, 1 C) 71,91 (s, 1 C) 118,91 (s, 1 C) 120,35 (s, 1 C) 121,07 (s, 1 C) 125,49 (s, 1 C) 132,82 (s, 1 C) 133,22 (s, 1 C) 136,79 (s, 1 C) 137,04 (s, 1 C) 140,37 (s, 1 C) 149,26 (s, 1 C) 155,35 (s, 1 C) 159,21 (s, 1 C) 169,69 (s, 1 C) 169,72 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,12 min. (99,3% a 215 nm; 98,1% a 254 nm; m/z = 401,1, calculado para C₁₉H₂₀N₄O₄S + H⁺ = 401,1).

Ejemplo 300

6-(6-(3-Aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-il)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina

Etapa 1.

Se cargó un vial para microondas CEM, de 10 ml con N-(6-(6-cloropirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0657 g, 0,22 mmol), 3-aza-biciclo[3.2.2]nonano (0,032 g, 0,26 mmol), 1 ml de TFE anhidro y una barra agitadora. Se purgó el recipiente con Ar, se selló y se calentó usando un bloque térmico a 110°C durante 12 h. Se enfrió la reacción y se añadieron 4 ml de EtOH. Se selló el vial y se calentó la suspensión espesa hasta 140°C usando un bloque de transferencia de calor durante 5 minutos y se enfrió. Se filtró la suspensión espesa usando un filtro de vidrio grueso ajustado con un filtro de teflón de 0,22 µm. Se secó el sólido a 60°C y < 1 mm de Hg durante 3 h y luego se disolvió en DMF caliente. Se filtró la disolución turbia a través de un filtro de teflón de 0,22 µm y se eliminó el disolvente a vacío para producir 6-(6-(3-aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-il)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina (19 mg). ¹H-RMN (400 MHz, pir.) δ ppm 1,48 - 1,68 (m, 8 H) 2,01 (s, 2 H) 3,83 (d, J=4,11 Hz, 4 H) 7,92 (dd, J=8,41, 0,39 Hz, 1 H) 8,28 (dd, J=8,41, 1,86 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,75 (dd, J=1,37, 0,49 Hz, 1 H) 8,89 (s, 2 H). ¹³C-RMN (101 MHz, pir.) δ ppm 25,05 (s, 4 C) 30,68 (s, 2 C) 53,39 (s, 2 C) 118,92 (s, 1 C) 119,97 (s, 1 C) 125,11 (s, 1 C) 128,54 (s, 1 C) 128,71 (s, 1 C) 131,27 (s, 1 C) 133,33 (s, 1 C) 149,01 (s, 1 C) 155,03 (s, 1 C) 155,42 (s, 1 C) 169,00 (s, 1 C).

N-(6-(6-(3-aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-il)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 2.

Se disolvió 6-(6-(3-aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-il)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina en 0,5 ml de piridina anhidra en un recipiente para microondas de alta recuperación de Biotage con una barra agitadora y se trató con anhídrido acético (0,020 ml, 0,22 mmol). Se purgó el recipiente con Ar, se selló y se colocó en un bloque de transferencia de calor de aluminio a 60°C. Se agitó la reacción durante 4 h y se enfrió. Se trató la disolución con carbonato-Si (0,31 g, 0,22 mmol) (carga = 0,69 mmol g⁻¹) y se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró la suspensión espesa y se lavó la sílice con piridina anhidra (3 ml). Se eliminó el disolvente a vacío para producir N-(6-(6-(3-aza-biciclo[3.2.2]nonan-3-il)pirazin-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0024 g, rendimiento del 2,8%). ¹H-RMN (400 MHz, pir.) δ ppm 1,22 - 1,41 (m, 8 H) 1,76 (s.a., 2 H) 2,06 (s, 3 H) 3,57 (d, J=4,21 Hz, 4 H) 7,85 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=8,41, 1,86 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,71 (d, J=1,66 Hz, 1 H) 13,58 (s.a., 1 H). HPLC-EM: tiempo de retención = 2,18 min. (95% a 215 nm; 97% a 254 nm; m/z = 394,2, calculado para C₂₁H₂₃N₅OS + H⁺ = 394,2).

Ejemplo 301

N-(6-(6-Cloro-5-hidroxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Se cargó un matraz de fondo redondo de 10 ml, seco con N-(6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0050 g, 0,012 mmol), una barra agitadora y 1 ml de TFE anhidro. A la disolución en agitación se le añadió una disolución 1 M de ácido clorhídrico (0,037 ml, 0,037 mmol). Se transfirió la disolución a un vial cónico de 5 ml, se purgó con Ar y se selló. Se irradió la disolución usando un sintetizador por microondas de Biotage durante 5 minutos a 100°C. Se concentró la disolución enfriada a vacío y se sonicó en 0,5 ml de THF. Se recogió el precipitado usando una frita de vidrio bajo nitrógeno con presión positiva. Se lavaron los sólidos con 0,5 ml de THF anhidro, se secó inicialmente usando una corriente de nitrógeno, y luego a 60°C y < 1,0 mm de Hg durante 30 minutos para producir N-(6-(6-cloro-5-hidroxipiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0040 g). ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 7,77 (dd, J=8,41, 1,86 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=2,25 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=8,61 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,38 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 11,30 (s.a., 1 H) 12,43 (s.a., 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 22,67 (s, 1 C) 120,44 (s, 1 C) 121,39 (s, 1 C) 122,26 (s, 1 C) 125,57 (s, 1 C) 132,27 (s, 1 C) 133,46 (s, 1 C) 137,13 (s, 1 C) 137,72 (s, 1 C) 137,88 (s, 1 C) 149,53 (s, 1 C) 150,58 (s, 1 C) 159,48 (s, 1 C) 169,92 (s, 1 C). 91741-17-1 HPLC-EM: tiempo de retención = 1,56 min. (96,0% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 319,9, calculado para C₁₄H₁₀ClN₃O₂S + H⁺ = 320,0).

15 Ejemplo 302

N-(6-(5-Hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida.

Se cargó un recipiente para microondas cónico de 5 ml con N-(6-(5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0137 g, 0,031 mmol), HCl 1 M (0,093 ml, 0,093 mmol) y 1,5 ml de TFE. Se purgó el recipiente con nitrógeno, se selló y se irradió hasta 100°C usando un microondas con iniciador de Biotage durante 10 minutos. Se concentró la disolución a vacío y se secó a < 1,0 mm de Hg durante 1 h. Se trató el residuo con 0,5 ml de EtOH, se sonicó brevemente y se fijó a temperatura ambiente durante 1 h. Se recogieron los sólidos usando un filtro de PTFE de 0,22 μm bajo nitrógeno con presión positiva y se lavaron con 0,5 ml de EtOH. Se calentó el precipitado en 2 ml de TFE, se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,22 μm y se concentró a vacío. Se secaron entonces los sólidos a 60°C y < 0,5 mm de Hg durante 1 h para producir N-(6-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0068 g, rendimiento del 62%). ¹H-RMN (400 MHz, THF) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 7,53 (d, J=1,37 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,46, 1,91 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,41, 0,49 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=1,66 Hz, 1 H) 9,68 (s.a., 1 H) 11,36 (s.a., 1 H). ¹⁹F-RMN (377 MHz, THF) δ ppm - 65,58 (s, 3 F). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,78 min. (97,7% a 215 nm; 97,8% a 254 nm; m/z = 354,0, calculado para C₁₅H₁₀F₃N₃O₂S + H⁺ = 354,0).

30 Ejemplo 303

Acetato de 5-(2-acetamidobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ilo

Se cargó un matraz de 10 ml con N-(6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,0683 g, 0,167 mmol), 5 ml de TFE, una barra agitadora y HCl 2,0 M (0,251 ml, 0,502 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo, se calentó en un baño de aceite a 120°C durante 45 minutos y se enfrió. Se eliminó el disolvente a vacío y se suspendió el residuo en 3 ml de EtOH, y se calentó con un baño de aceite a 120°C durante 5 minutos y se enfrió. La HPLC-EM mostró que se había producido una cantidad significativa de desacetilación. Se eliminó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en 3 ml de piridina anhidra y se agitó bajo una atmósfera de Ar con 100 mg de tamices moleculares en polvo activados de 5 Å durante 1 h. Se filtró la suspensión espesa y se lavaron los tamices moleculares con 1 ml de piridina anhidra. Se trató el filtrado con Ac₂O (0,0474 ml, 0,502 mmol) y se calentó el matraz usando un baño de aceite a 70°C durante 3 h. Se añadió una alícuota adicional de Ac₂O (0,0474 ml, 0,502 mmol) y se continuó con el calentamiento durante 2 h. Se enfrió la disolución y se eliminó el disolvente a vacío. Se trató el residuo con 3 ml de TFE anhidro y se concentró a vacío, y se evacuó a 0,4 mm de Hg durante la noche. Se suspendieron los sólidos en 2 ml de EtOH acuoso al 10% y se filtraron. Se recogieron los sólidos usando una frita de vidrio bajo nitrógeno con presión de posición y se lavaron con EtOH (2 x 1 ml). Se secó inicialmente el precipitado bajo una corriente de nitrógeno y luego a 60°C y < 1 mm de Hg durante 1 h para producir acetato de 5-(2-acetamidobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ilo (0,0314 g, rendimiento del 51,8%). ¹H-RMN (400 MHz, CF₃CD₂OD) δ ppm 2,15 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 7,50 (dd, J=8,51, 1,56 Hz, 1 H) 7,67 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=2,05 Hz, 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, CF₃CD₂OD) δ ppm 20,74 (s, 1 C) 23,29 (s, 1 C) 121,66 (s, 1 C) 122,72 (s, 1 C) 127,52 (s, 1 C) 133,32 (s, 1 C) 133,39 (s, 1 C) 134,61 (s, 1 C) 139,71 (s, 1 C) 144,50 (s, 1 C) 145,96 (s, 1 C) 146,19 (s, 1 C) 149,75 (s, 1 C) 162,07 (s, 1 C) 172,51 (s, 1 C) 173,47 (s, 1 C). HPLC-EM: tiempo de retención = 1,95 min. (97,0% a 215 nm; 98,5% a 254 nm; m/z = 361,9, calculado para C₁₆H₁₂ClN₃O₃S + H⁺ = 362,0).

Ejemplo 304

N-(6-(6-Cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida

55 Etapa 1. N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida.

Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (2,50 g, 12,1 mmol) y 24 ml de THF y se enfrió la disolución hasta -78°C bajo nitrógeno. Se añadió lentamente LiHMDS 1,0 M (24,1 ml, 24,1 mmol) y se agitó

la disolución durante 10 min. a -78°C. Se añadió lentamente cloruro de 4-metoxibenceno-1-sulfonilo (3,49 g, 16,9 mmol) disuelto en una cantidad mínima de THF (~5 ml) y se retiró el baño de enfriamiento tras 10 min. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se extinguió con NH₄Cl saturado. Se separaron las fases y se diluyó la parte orgánica con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N y salmuera. Se secó la parte orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió el material bruto en CH₂Cl₂ (~20 ml) y se añadió éter (~40 ml) en porciones a lo largo de 15 min. Tras dejar reposar en el congelador durante 1 h, se filtraron los sólidos y se lavaron con éter. Se aisló N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (3,127 g, rendimiento del 68,7%) como un sólido cristalino blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₁₂H₁₀BrClN₂O₃S: 377,6; hallado 378,8.

Etapas 2. N-(6-Bromobenzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida.

Se disolvió una mezcla de base de Hunig (286 µl, 1637 µmol), HATU (830 mg, 2182 µmol) y ácido ciclohexanocarboxílico (147 mg, 1146 µmol) en 2,0 ml de CH₂Cl₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (250 mg, 1091 µmol) y se continuó con la agitación durante la noche. Se filtraron los sólidos y se lavaron con CH₂Cl₂. Se concentró el filtrado, se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando CH₂Cl₂ al 100% para proporcionar N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida (290 mg, rendimiento del 78%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₁₄H₁₅BrN₂O₃: 339,3/341,3; hallado 339,0/341,0.

Etapas 3. N-(6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida.

Se cargó un tubo de reacción con PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (24 mg, 29 µmol), acetato de potasio (87 mg, 884 µmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (112 mg, 442 µmol), N-(6-bromobenzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida (100 mg, 295 µmol) y 0,6 ml de dioxano. Se selló el tubo y se calentó la mezcla hasta 90°C durante 2 h. Se añadió 0,1 equiv. adicionales de catalizador y se continuó con el calentamiento durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la parte orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se hizo pasar el material bruto a través de una capa de gel de sílice usando EtOAc al 50%/hexanos y se concentró el filtrado para proporcionar producto como un aceite de color tostado que cristalizó tras dejarse en reposo. Se añadió hexano y se trituraron los sólidos, se filtraron y se secaron. Se aisló N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida (75 mg, rendimiento del 66%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₂₀H₂₇BN₂O₃S: 386,3; hallado 387,0.

Etapas 4. N-(6-(6-Cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida.

Se cargó un tubo de reacción con carbonato de sodio acuoso 2,0 M (199 µl, 397 µmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (11 mg, 13 µmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (50 mg, 132 µmol), N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida (77 mg, 199 µmol) y 0,7 ml de dioxano. Se purgó el tubo con argón, se selló y se calentó la mezcla a 90°C durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción, se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice - MeOH al 0-5%/CH₂Cl₂ para proporcionar N-(6-(6-cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida (16 mg, rendimiento del 22%) como un sólido blanco. Este material contenía una única impureza y se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa, Gilson, gradiente del 20-90% de TFA al 0,1%/ACN en agua a lo largo de 15 min. para proporcionar N-(6-(6-cloro-5-(4-metoxifenilsulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida (16 mg, rendimiento del 22%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₂₆H₂₅ClN₄O₄S₂: 557,1/559,1; hallado 557,0/558,9. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16-1,51 (m, 6 H), 1,73-1,83 (m, 2 H), 1,83-1,93 (m, 2 H), 2,54-2,62 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 7,07-7,15 (m, 2 H), 7,65-7,74 (m, 3 H), 7,81-7,88 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 10,23 (s, 1 H), 12,39 (s, 1 H).

Ejemplo 305

N-(2-Cloro-5-(2-(isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida.

Etapas 1. N-(2-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida.

Se cargó una botella de presión con acetato de potasio (2,43 g, 24,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,15 g, 12,4 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,675 g, 0,826 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (3,12 g, 8,26 mmol) y 15,7 ml de dioxano. Se purgó la botella con argón y se selló, y se calentó la mezcla a 90°C durante 4 h. La CLEM mostró lo deseado como pico principal (masa observada = ácido borónico). Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con agua. Se secó la parte orgánica con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice EtOAc al 0-50%/Hex para proporcionar N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (3,023 g, rendimiento del 86,2%) como un sólido ceroso blanco tras secar a vacío. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₁₈H₂₂BClN₂O₅S: 424,7; hallado 342,9 (M+1 ácido borónico).

Etapas 2. 6-Bromo-N-isopropilbenzo[d]tiazol-2-amina.

Se cargó un vial de reacción para microondas con 6-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (300 mg, 1,21 mmol), propan-2-

amina (75 mg, 1,27 mmol), trietilamina (183 mg, 1,81 mmol) y 2,4 ml de DMF. Se selló el vial y se irradió la mezcla en el microondas durante 20 min. a 150°C. Se concentró la mezcla de reacción dos veces en tolueno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (el 0-50% de CH₂Cl₂/MeOH 90/10 en CH₂Cl₂), que proporcionó 6-bromo-N-isopropilbenzo[d]tiazol-2-amina (210 mg, 64%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₁₀H₁₁BrN₂S: 271,2/273,2; hallado 271,0/273,0.

Etapa 3. N-(2-Cloro-5-(2-(isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida.

Se cargó un tubo de reacción con Pd(Ph₃P)₄ (13,6 mg, 11,8 μmol), carbonato de sodio acuoso 2,0 M (235 μl, 471 μmol), 6-bromo-N-isopropilbenzo[d]tiazol-2-amina (63,9 mg, 235 μmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (100 mg, 235 μmol) y 0,9 ml de EtOH. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 80°C durante 3 h. Se concentró la mezcla y se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice - MeOH al 0-10%/CH₂Cl₂ y cromatografía de fase inversa para proporcionar N-(2-cloro-5-(2-(isopropilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (26 mg, 23%) como un sólido blanquecino. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₂₂H₂₁ClN₄O₃S₂: 489,0/491,0; hallado 488,9/491,0.

Ejemplo 306

N-(2-Cloro-5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida.

Etapa 1. 6-Bromo-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina.

Se cargó un vial de reacción para microondas con 6-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (300 mg, 1,21 mmol), ciclohexilmetanamina (143 mg, 1,27 mmol), trietilamina (183 mg, 1,81 mmol) y 2,4 ml de DMF. Se selló el vial y se irradió la mezcla en el microondas durante 20 min. a 150°C. Se concentró la mezcla de reacción dos veces en tolueno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (el 0-50% de CH₂Cl₂/MeOH 90/10 en CH₂Cl₂), que proporcionó 6-bromo-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (240 mg, 61%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₁₄H₁₇BrN₂S: 325,3/327,3; hallado 325,0/327,0.

Etapa 2. N-(2-Cloro-5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida.

Se cargó un tubo de reacción con N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (157 mg, 0,369 mmol), 6-bromo-N-(ciclohexilmetil)benzo[d]tiazol-2-amina (80 mg, 0,246 mmol), Pd(PPh₃)₄ (14,2 mg, 0,012 mmol), bicarbonato de sodio acuoso 2,0 M (0,246 ml, 0,492 mmol) y 0,98 ml de etanol. Se selló el tubo y se calentó la mezcla a 85°C durante 2,5 h. Se concentró la reacción, se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH 90/10 y se hizo pasar a través de una capa de sílice. Se concentraron los filtrados y se purificó el material bruto mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar N-(2-cloro-5-(2-(ciclohexilmetilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida como un sólido de color ligeramente amarillo (7 mg, 5,2%). EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₂₆H₂₇ClN₄O₃S₂: 543,1/545,1; hallado 543,0/545,0.

Ejemplo 307

N-(5-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida

Etapa 1.

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 3-amino-5-bromo-2-cloropiridina (855 mg, 4122 μmol), piridina (5 ml), cloruro de 3-(difluorometoxi)bencenosulfonilo (1000 μl, 4122 μmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche (aproximadamente 16 h). Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (10 ml), NaCl saturado (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos para dar N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida (566 mg, rendimiento del 33%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₁₂H₈BrClF₂N₂O₃S: 413,9; hallado 414,9. ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 6,53 (t, J=72,27 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,38 (dd, J=8,18, 1,75 Hz, 1 H) 7,52 (t, J=8,04 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,62 -7,68 (m, J=1,17 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,34 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=2,19 Hz, 1 H)

Etapa 2.

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida (190 mg, 459 μmol), bis(pinacolato)diboro (175 mg, 689 μmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (33,6 mg, 45,9 μmol), acetato de potasio (115 μl, 1837 μmol), dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 90°C durante la noche (aproximadamente 25 h). Se enfrió la mezcla hasta ta. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (1 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30%/hexanos para dar N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida (104 mg, rendimiento del 49,1%). ¹H-RMN (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,36 (s, 12 H) 6,50 (t, J=72,57 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=8,04, 1,90

Hz, 1 H) 7,48 (t, J=7,97 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,59 -7,65 (m, J=1,61 Hz, 1 H) 8,30 (d, J=1,61 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=1,61 Hz, 1 H)

Etapas 3.

5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida (98 mg, 213 μ mol), 2-amino-6-bromobenzotiazol (49 mg, 213 μ mol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (25 mg, 21 μ mol), carbonato de sodio (213 μ l, 425 μ mol), dioxano (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100°C durante 5 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavó el extracto orgánico con NaCl saturado (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 80%/hexanos para dar N-(5-(2-aminobenzod[tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida (48 mg, rendimiento del 47%) como un sólido blanco. EM (ESI ion pos.) m/z calculado para C₁₉H₁₃ClF₂N₄O₃S₂: 482,0; hallado 483,0. ¹H-RMN (300 MHz, MeOH) δ ppm 6,88 (t, J=73,08 Hz, 1 H) 7,38 - 7,71 (m, 5 H) 7,91 (d, J=1,17 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 8,46 (d, J=2,34 Hz, 1 H)

Ejemplo 308

15 N-(5-(2-Aminobenzod[tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Etapas 1. N-(6-(5-Amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

20 A un vial para microondas equipado con una barra agitadora y cargado con la sal de potasio de trifluoroborato (0,460 g, 1,4 mmol), carbonato de cesio (0,940 g, 2,9 mmol), PdCl₂(dppf)-DCM (0,140 g, 0,17 mmol) y 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,200 g, 0,96 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió agua (0,5 ml). Se tapó el vial y entonces se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se transfirió la mezcla a un matraz de fondo redondo y se diluyó con agua (30 ml). Se dejó que se agitara la mezcla 10 minutos, entonces se recogió el precipitado mediante filtración. Se lavó el sólido con hexanos (3 x 50 ml) y se recogió. Se dejó secar el sólido en un horno de presión reducida durante 3 horas. Esto proporcionó N-(6-(5-amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,308 g, rendimiento del 100%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 319 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₁ClN₄OS: 318. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,22 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,53 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 12,42 (s, 1H).

Etapas 2. N-(5-(2-Aminobenzod[tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida

30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra agitadora y cargado con N-(6-(5-amino-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,300 g, 0,9 mmol) en piridina (5 ml), se le añadió DMAP (0,030 g, 0,2 mmol) y cloruro de 2-cloro-4-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (1 g, 5 mmol). Se dejó agitar el matraz bajo atmósfera inerte durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado (N-acilo, m/z = 562) y bis-sulfonado. Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y acetato de etilo y luego se dejó que se agitara la mezcla 10 minutos. Se extrajo la fase orgánica con EtOAc (3 x 25 ml). Entonces se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se diluyó el residuo con MeOH (6 ml), entonces se añadió la mezcla a dos viales para microondas equipados con barras agitadoras (con las fases orgánicas distribuidas equitativamente). Se añadió carbonato de potasio (0,300 g) a cada vial, entonces se taparon y se colocaron en un microondas CEM durante 10 minutos a 80°C, mientras se suministraban 60 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción de desulfonilación/desacilación mediante CL/EM, que mostró principalmente producto deseado. Se combinaron las dos mezclas y se concentraron a vacío. Se añadió agua (30 ml) al matraz, junto con una barra agitadora y entonces se neutralizó la mezcla con HCl 1 N. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con hexanos. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y entonces se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO (columna de 120 gramos) en un gradiente de MeOH al 1-5%/DCM a lo largo de 30 minutos. Se combinaron las fracciones con producto deseado y se concentraron a vacío. Se recristalizó el residuo en EtOAc/hexanos para dar N-(5-(2-aminobenzod[tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida (0,040 g, rendimiento del 8%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 520 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₉H₁₁Cl₂F₃N₄O₂S₂: 519. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,38-7,44 (m, 1H), 7,49 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,89 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,99 (d, J=19,07 Hz, 2H), 8,12 (d, J=8,03 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H).

Se prepararon ejemplos de compuesto 309 - 315 y 323 - 325 de manera análoga al ejemplo de compuesto 308.

Ejemplo 309

N-(5-(2-Aminobenzod[tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-2-cloro-4-fluorobencenosulfonamida

55 EM (ESI ion pos.) m/z: 470 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₈H₁₁Cl₂FN₄O₂S₂: 469. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 7,34-7,43 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,67 (s, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,99 (dd, J=9,79, 3,26 Hz, 2H), 8,54 (s, 1H).

Ejemplo 310

N-(5-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-2,4-diclorobencenosulfonamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 486 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{11}Cl_3FN_4O_2S_2$: 485. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,42 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,94 (d, J=10,04 Hz, 3H), 8,01 (s, 1H), 8,58 (s, 1H).

5 Ejemplo 311

N-(5-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-2,4-difluorobencenosulfonamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 453 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{11}ClF_2N_4O_2S_2$: 452. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,24 (t, J=7,78 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,51-7,65 (m, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,73-7,84 (m, 1H), 8,04 (d, J=12,55 Hz, 2H), 8,60 (s, 1H), 10,84 (s, 1H).

10 Ejemplo 312

N-(5-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 449 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{14}ClFN_4O_2S_2$: 448. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 2,66 (s, 3H), 7,16 (t, J=8,53 Hz, 1H), 7,34-7,50 (m, 3H), 7,68 (s, 2H), 7,75 (dd, J=8,53, 6,02 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 10,53 (s, 1H).

15 Ejemplo 313

N-(5-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 470 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{18}H_{11}Cl_2FN_4O_2S_2$: 469. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,44 (t, J=9,03 Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,53 Hz, 1H), 7,65-7,80 (m, 4H), 8,01 (s, 1H), 8,03 (d, J=12,55 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H).

20 Ejemplo 314

N-(5-(2-Aminobenzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida

EM (ESI ion pos.) m/z: 485 (MH+). Masa exacta calculada para $C_{19}H_{12}ClF_3N_4O_2S_2$: 484. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 7,40-7,45 (m, 1H), 7,48-7,52 (m, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,98-8,06 (m, 4H), 8,59 (s, 1H).

Ejemplo 315

25 6-(5-(terc-Butilamino)-6-cloropiridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-amina

EM (ESI ion pos.) m/z: 333 (MH+).

Ejemplo 316

N-(6-(6-cloro-5-(piperidin-1-sulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

Etapa 1. N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-sulfonamida

- 30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra agitadora y cargado con 5-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,245 g, 1,2 mmol) en piridina (1,5 ml), se le añadió DMAP (0,036 g, 0,30 mmol) y piperidina (0,12 ml, 1,2 mmol). Se enfrió bruscamente la mezcla a $-40^{\circ}C$ en un baño de hielo seco/acetona. Entonces se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (0,10 ml, 1,3 mmol) a la mezcla mientras se agitaba. Tras la adición, se retiró el baño de hielo y se dejó que se agitara la mezcla bajo atmósfera inerte durante la noche. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró producto deseado y consumo de material de partida. Se diluyó la mezcla con agua (10 ml) y DCM (10 ml). Se recogió la fase orgánica extrayendo con DCM (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO (columna de 80 gramos) en un gradiente de EtOAc al 5-50%/DCM a lo largo de 20 minutos. Se combinaron las fracciones con material deseado y se concentraron. Esto dio
- 40 N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-sulfonamida (0,300 g, rendimiento del 72%) como un sólido de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 355 (MH+).

Masa exacta calculada para $C_{10}H_{13}BrClN_3O_2S$: 354. 1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,42-1,58 (m, 8H), 1,71 (qd, J=5,69, 5,52 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,01 Hz, 1H), 8,38 (d, J=2,51 Hz, 1H).

Etapa 2. N-(6-(6-Cloro-5-(piperidin-1-sulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida

- 45 A un vial para microondas equipado con una barra agitadora y cargado con N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,16 g, 0,51 mmol), carbonato de cesio (0,41 g, 1,3 mmol), $PdCl_2$

(dppf)-DCM (0,062 g, 0,076 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)piperidin-1-sulfonamida (0,150 g, 0,42 mmol) en THF (3 ml) se le añadió agua (0,5 ml). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se extrajo la fase orgánica del vial para microondas mediante una pipeta y entonces se diluyó la fase orgánica con acetonitrilo (15 ml) y TFA (0,1 ml). Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa. Se combinaron las fracciones con el producto deseado y se concentraron. Se recristalizó el material bruto en EtOAc/metanol 5:1 y hexanos para dar N-(6-(6-cloro-5-(piperidin-1-sulfonamido)piridin-3-il)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (0,025 g, rendimiento del 13%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 466 (MH+). Masa exacta calculada para C₁₉H₂₀ClN₅O₃S₂: 465. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 1,39 (s, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,65 (s, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo 317

N-(2-Cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

Etapas 1. 6-Bromo-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina

Se añadieron 6-bromo-2-clorobenzo[d]tiazol (1,100 g, 4,4 mmol) y etanol (20 ml, 343 mmol) a un vial para microondas equipado con una barra agitadora. Entonces se añadió a la mezcla disolución de metilamina, al 40% (2,3 ml, 66 mmol) con agitación. Entonces se añadió a la mezcla HCl (0,34 ml, 11 mmol). Se tapó el vial, entonces se colocó en un microondas CEM Voyager (unidad a gran escala) durante 15 minutos a 100°C, mientras se suministraban 60 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró principalmente material deseado en la mezcla. Se transfirió la mezcla a un matraz de fondo redondo, entonces se basificó la mezcla con Na₂HCO₃ sat. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con hexanos. Se dejó secar el sólido en un horno de presión reducida durante la noche. Esto proporcionó 6-bromo-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (0,850 g, rendimiento del 79%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 244 (MH+). Masa exacta calculada para C₈H₇BrN₂S: 243. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,93 (d, J=4,52 Hz, 3H), 7,33 (q, J=8,53 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,06 (d, J=4,52 Hz, 1H).

Etapas 2. N-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina

A un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra agitadora se le añadió 6-bromo-N-metilbenzo[d]tiazol-2-amina (0,620 g, 2,55 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,30 g, 5,10 mmol), acetato de potasio (1,00 g, 10,2 mmol) y DMSO (5 ml). Entonces se añadió a la mezcla PdCl₂(dppf)₂ (0,208 g, 0,255 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante aproximadamente 1 minuto y entonces se colocó el matraz en un baño precalentado (100°C) y se dejó que se agitara bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Se monitorizó el avance de la reacción mediante CLEM, que mostró un pico (m/z = 291) que concuerda con el producto. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite® (tierra de diatomeas). Se lavó el Celite® (tierra de diatomeas) con MeOH. Se concentró parcialmente el filtrado, entonces se vertió en agua (200 ml) y se dejó que se agitara 30 minutos. Se extrajo la fase orgánica con DCM. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se eliminó el DMSO residual a vacío, con el baño de agua a 70°C. Se purificó el material bruto mediante cromatografía en gel de sílice de ISCO, en un gradiente de MeOH al 0-5%/DCM a lo largo de 30 minutos para dar N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina (0,660 g, rendimiento del 89,2%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 291 (MH+). Masa exacta calculada para C₁₄H₁₉BN₂O₂S: 290, ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,16-1,23 (m, 6H), 1,25-1,34 (m, 6H), 3,04 (s, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,03 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H).

Etapas 3. N-(2-Cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

A un vial para microondas equipado con una barra agitadora y cargado con N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina (0,22 g, 0,75 mmol), carbonato de cesio (0,67 g, 2,1 mmol), PdCl₂(dppf)*DCM (0,10 g, 0,12 mmol), N-(5-bromo-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,250 g, 0,68 mmol) se le añadió THF (3 ml). Entonces se añadió agua (0,5 ml) a la mezcla. Se tapó el vial y entonces se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax® (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se extrajo la fase orgánica del vial para microondas mediante una pipeta y entonces se diluyó la fase orgánica con acetonitrilo (15 ml) y TFA (0,1 ml). Se purificó el material bruto mediante HPLC de fase inversa. Esto proporcionó N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,065 g, rendimiento del 21%) como un sólido cristalino amarillo. EM (ESI ion pos.) m/z: 449 (MH+). Masa exacta calculada para C₁₉H₁₄ClFN₄O₂S₂: 448. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2,97 (d, J=3,51 Hz, 3H), 7,42 (t, J=8,78 Hz, 2H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,81 (dd, J=8,53, 5,02 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,13 (d, J=4,02 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,45 (s, 1H).

Ejemplo 318

2-Cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-6-metilbencenosulfonamida

Se suspendieron N-(5-Bromo-2-cloropiridin-3-il)-2-cloro-6-metilbencenosulfonamida (210 mg, 0,530 mmol), N-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol-2-amina (101,6 mg, 0,350 mmol), carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂*DCM (62,6 mg, 0,0768 mmol) en DME (2,0 ml) y agua (0,5) ml. Se ajustó el matraz de reacción con un condensador de reflujo y se colocó en un baño de aceite precalentado (100°C) y se agitó bajo nitrógeno durante 1 hora. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, y se retiró la fase acuosa mediante una pipeta. Entonces se concentró la reacción y se filtró a través de una capa de gel de sílice con DCM/amoniaco 2 N en MeOH 5:1 a 3:1. Se concentró el filtrado y se purificó en HPLC (MeCN a del 10% al 100%/agua con TFA al 0,1% a lo largo de 30 minutos) para producir 2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-6-metilbencenosulfonamida (35,6 mg, rendimiento del 21%). EM (ESI ion pos.) m/z: 479 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₀H₁₆Cl₂N₄O₂S₂: 478.

Ejemplo 319

2,6-Dicloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento usado para preparar 2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-6-metilbencenosulfonamida, se sintetizó 2,6-dicloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida y se aisló con un rendimiento del 21%. EM (ESI ion pos.) m/z: 499 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₉H₁₃Cl₃N₄O₂S₂: 498.

Ejemplo 320

N-(2-Cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-2-fluorobencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento usado para preparar 2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-6-metilbencenosulfonamida, se sintetizó N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-2-fluorobencenosulfonamida y se aisló con un rendimiento del 16%. EM (ESI ion pos.) m/z: 449 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₁₉H₁₄ClFN₄O₂S₂: 448.

Ejemplo 321

4-Acetil-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento usado para preparar 2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-6-metilbencenosulfonamida, se sintetizó 4-acetil-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida y se aisló con un rendimiento del 7%. EM (ESI ion pos.) m/z: 473 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₁H₁₇ClN₄O₃S₂: 472.

Ejemplo 322

4-(2-Acetamidopropan-2-il)-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida

Siguiendo el procedimiento usado para preparar 2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-6-metilbencenosulfonamida, se sintetizó 4-(2-acetamidopropan-2-il)-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)bencenosulfonamida y se aisló con un rendimiento del 8%. EM (ESI ion pos.) m/z: 530 (MH⁺). Masa exacta calculada para C₂₄H₂₄ClN₅O₃S₂: 529.

Ejemplo 326

N-(5-(Benzo[d]oxazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida

A un vial para microondas equipado con una barra agitadora y cargado con 6-bromobenzo[d]oxazol (0,050 g, 0,25 mmol), carbonato de cesio (0,25 g, 0,76 mmol), PdCl₂(dppf)*DCM (0,037 g, 0,045 mmol), N-(2-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,10 g, 0,25 mmol) en THF (3 ml) se le añadió agua (0,5 ml). Se tapó el vial y se colocó en un microondas CEM durante 10 minutos a 100°C, mientras se suministraban 100 vatios de energía mediante Powermax[®] (tecnología de calentamiento simultáneo mientras se enfría). Se monitorizó el avance de la reacción mediante CL/EM, que mostró material deseado en la mezcla. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo la fase orgánica con DCM y disolución de salmuera. Se recogieron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se recristalizó el material bruto en DCM/MeOH 5:1 y hexanos para dar N-(5-(benzo[d]oxazol-6-il)-2-cloropiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (0,040 g, rendimiento del 39%) como un sólido cristalino de color tostado. EM (ESI ion pos.) m/z: 404 (MH⁺).

Ejemplo 327

N-(2-Cloro-5-(2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida

En un tubo sellado a presión de 15 ml se le añadió 6-bromo-2-(metiltio)benzo[d]tiazol (60 mg, 0,231 mmol), N-(2-cloro-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (137 mg, 0,323 mmol), carbonato de sodio (2 M) (73 mg, 0,692 mmol) y Pd(PPh₃)₄ al 8% mol en 2,0 ml de EtOH. Se purgó el tubo con argón durante 10

minutos, se llenó de nuevo con argón, se selló y se colocó en un baño de aceite precalentado a 90°C durante 2 horas. El análisis de una alícuota mediante CLEM muestra una pequeña cantidad de producto deseado (TR = 2,66 min.), agotamiento de material de partida de éster borónico, material de partida de bromuro de arilo restante y un subproducto no identificado con PM de 315. Se añadieron 20 mg adicionales de Pd(PPh₃)₄ y 60 mg de material de partida de éster borónico. Se continuó calentando a 90°C durante dos horas más. Sin conversión adicional mediante CLEM. Se detuvo la reacción y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró a vacío. Se llevó el material bruto a partes iguales de MeOH y DMSO, se filtró y se purificó mediante RPHPLC de Gilson con un gradiente del 20-95% de ACN en agua con TFA al 0,1% como modificador. Después de basificación con bicarb. de sodio saturado y de extracción con 10 ml de DCM (2X), se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir N-(2-cloro-5-(2-(metiltio)benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida (12 mg, rendimiento del 11%). EM (ESI ion pos.) m/z: 478 (MH⁺).

Preparación A

5-Bromo-2-cloro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml, seco con 5-bromo-2-cloropiridin-3-ol (2,1454 g, 10,3 mmol), 40 ml de DCE anhidro y una barra agitadora. Se ajustó la suspensión espesa con una entrada de atmósfera inerte y se enfrió con un baño de hielo-agua. A la disolución en agitación se le añadió trietilamina (4,29 ml, 30,9 mmol) seguido por cloruro de 2-metoxietoximetilo (1,17 ml, 10,3 mmol). Se agitó la reacción a la temperatura del baño de hielo durante 1 h, y entonces a temperatura ambiente durante 2 h. Se enfrió la reacción a 0°C y se trató con 2 ml de MeOH. Se filtró en frío la suspensión espesa, y se lavaron los sólidos con DCE (2 x 50 ml). Se concentró el filtrado a vacío y se purificó usando 200 g de SiO₂ empaquetado en húmedo con DCE. Se aisló una fracción que se eluía desde 500 hasta 1500 ml. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 5-bromo-2-cloro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina (1,28 g, rendimiento del 41,9%). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,38 (s, 3 H) 3,55-3,59 (m, 2 H) 3,86-3,89 (m, 2 H) 5,36 (s, 2 H) 7,71 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,05 Hz, 1 H). HPLC-EM: 2,04 min. (>99% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 295,9, calculado para C₉H₁₁⁷⁹BrClNO₃ + H⁺ = 296,0; m/z = 297,9, calculado para C₉H₁₁⁷⁹BrClNO₃ + H⁺ = 298,0).

Preparación B

2-Amino-5-bromobenzenotiol

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml con 6-bromobenzo[d]tiazol-2-amina (2,216 g, 9,67 mmol), 31 ml de agua y una barra agitadora. Se sumergió el matraz en un baño de hielo-agua y se añadió hidróxido de potasio (16,3 g, 290 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo fijado con una entrada de atmósfera inerte/vacío. Se evacuó con cuidado el sistema a < 5 mm Hg, y se llenó de nuevo con nitrógeno (tres ciclos). Se retiró el baño de enfriamiento, y se calentó la reacción mediante un baño de aceite a 120 °C durante 12 h. Se enfrió la disolución en un baño de hielo-agua, y se hizo pasar una aguja de adición a través de la entrada de atmósfera inerte y a través del condensador de reflujo. Se trató la disolución en agitación con ácido acético (36,3 ml, 629 mmol), se añadió a través de la aguja de adición mediante una bomba de jeringa a lo largo de 15 minutos. Se agitó la suspensión espesa unos 15 minutos adicionales, y entonces se filtró por presión de nitrógeno a través de una frita de vidrio (recipiente de reacción Bohdan de 40 ml) equipado con una unidad de filtro de jeringa de 25 mm, de PTFE de 0,22 μm (Millipore, Billerica, MA, PN SLFG025NK). Se lavaron los sólidos con agua (3 x 10 ml), se secaron bajo una corriente de nitrógeno, y entonces a 60°C y < 1 mm Hg durante 2 h para producir 2,3 g de material. Se sonicó el material bruto en 40 ml de DCE-EtOH 1:1, y se filtró por presión de nitrógeno a través de una frita de vidrio (recipiente de reacción Bohdan de 40 ml) equipado con una unidad de filtro de jeringa de 25 mm, de PTFE de 0,22 μm (Millipore, PN SLFG025NK). Se lavaron los sólidos con la misma mezcla de disolventes (3 x 40 ml), y se concentraron a vacío los filtrados combinados para producir 2-amino-5-bromobenzenotiol (1,74 g, rendimiento del 88,1%). Se llevó inmediatamente el producto a la siguiente reacción.

Preparación C

6-Bromobenzo[d]tiazol

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml con 2-amino-5-bromobenzenotiol (1,19 g, 5,83 mmol), ortoformiato de trietilo (9,70 ml, 58,3 mmol), 10 ml de TFE y una barra agitadora. Se fijó un condensador de reflujo con una entrada de nitrógeno/vacío al matraz, y se desgasificó el sistema evacuando a 5 mm Hg, y volviendo a llenar con nitrógeno. Se añadieron a la disolución 200 mg de diotretol, y se calentó la reacción usando un baño de aceite a 80°C durante 12 h. Se enfrió la reacción, y se concentró a vacío. No se caracterizó adicionalmente el material bruto.

Preparación D

6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol

Se cargó un recipiente de presión de 100 ml con 6-bromobenzo[d]tiazol (1,25 g, 5,84 mmol), 30 ml de THF anhidro, una barra agitadora, bis(pinacolato)diboro (2,08 g, 8,17 mmol) y dicloruro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio

(0,854 g, 1,17 mmol). Se purgó el matraz con Ar, y se selló. Se calentó la suspensión espesa usando un baño de aceite a 120°C durante 24 h y se enfrió. Se filtró la suspensión espesa a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm y se lavaron los sólidos con THF (3 x 30 ml). Se concentraron a vacío los filtrados combinados, y se llevaron a 30 ml de MeOH. Se filtró la suspensión espesa resultante a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm. Se lavó el precipitado con MeOH (2x10 ml), y se recogió el filtrado en forma de éster de boro bruto. No se caracterizó adicionalmente el material bruto.

Preparación E

Benzo[d]tiazol-6-iltrifluoroborato de potasio

Se cargó un Erlenmeyer de PTFE de 125 ml con 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol disuelto en 50 ml de MeOH. Se trató la disolución con hidrogenofluoruro de potasio (khf2) (1,2 ml, 36 mmol). Se selló el matraz y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se concentró la disolución bajo una corriente de nitrógeno a 20 ml, y se trató con 20 ml de agua. Se filtró la disolución a través de un filtro de PTFE de 0,22 µm, y se lavó con agua (2 x 20 ml). Se desecharon los sólidos, y entonces se había formado un precipitado en el filtrado a lo largo de un periodo de 2 semanas. Se filtró la suspensión espesa y se desecharon los sólidos. Se liofilizó la fase acuosa, se lavó con EtOH (3 x 30 ml), y se secó a 60°C y vacío < 1 mm Hg para obtener benzo[d]tiazol-6-iltrifluoroborato de potasio (1,44 g, rendimiento del 103%). ¹H-RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 7,70 (d, J=8,22 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=8,02 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 9,16 (s, 1 H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, óxido de deuterio) δ ppm -138,15 (s, 3 F). ¹³C-RMN (101 MHz, óxido de deuterio) δ ppm 121,27 (q, J=1,30 Hz, 1 C) 121,47 (s, 1 C) 124,55 (q, J=2,46 Hz, 1 C) 129,48 (s, 1 C) 133,01 (s, 1 C) 151,28 (s, 1 C) 156,51 (s, 1 C).

Preparación F

6-(6-Cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol

Se cargó un matraz Schlenk de 50 ml con benzo[d]tiazol-6-iltrifluoroborato de potasio (0,1929 g, 0,800 mmol), aducto de Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,0469 g, 0,0641 mmol) y una barra agitadora. Se evacuó el matraz a < 1 mm Hg y se volvió a llenar con nitrógeno. Se añadió una disolución desgasificada de 5-bromo-2-cloro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina (0,1900 g, 0,641 mmol) en 5 ml de EtOH acuoso al 1%, seguido por trietilamina (0,262 ml, 1,92 mmol). Se ajustó el matraz con un condensador de dedo frío, y se calentó usando un baño de aceite a 110°C durante 12 h. Se enfrió la disolución, y se añadió agua (10 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla durante 1 h, y se vertió sobre una frita de vidrio. Se lavó el residuo oleoso con agua (2 x 10 ml), y entonces se disolvió en MeOH (30 ml). Se agitó la disolución de color pardo durante 30 minutos, y entonces se filtró a través de una membrana de PTFE de 0,22 µm. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó la muestra en una inyección usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 30 x 100 mm de Waters (A = agua; B = TFE al 2% en ACN; diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186001942; gradiente: 0 → 5 min a 35 ml/min., B al 40%; 5 → 20 min a 35 ml/min., gradiente lineal hasta B al 70%; 20 → 24,9 a 35 ml/min., isocrático a B al 70%, 25 → 29,9 min a 35 ml/min., etapa hasta B al 100%; 30 → 40 min a 35 ml/min., etapa hasta B al 40%; 40 min. hasta el final). Se aisló una fracción que eluía desde los 14,7 hasta los 15,9 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol (0,0231 g, rendimiento del 10,3%). ¹H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,37 (s, 3 H) 3,58-3,61 (m, 2 H) 3,91-3,96 (m, 2 H) 5,46 (s, 2 H) 7,72 (dd, J=8,51, 1,86 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=2,15 Hz, 1 H) 8,15 (dd, J=1,81, 0,44 Hz, 1 H) 8,23 (dd, J=8,51, 0,49 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 9,06 (s.a., 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 58,97 (s, 1 C) 68,25 (s, 1 C) 71,34 (s, 1 C) 94,14 (s, 1 C) 120,47 (s, 1 C) 122,57 (s, 1 C) 124,10 (s, 1 C) 125,67 (s, 1 C) 134,15 (s, 1 C) 134,78 (s, 1 C) 136,37 (s, 1 C) 140,24 (s, 1 C) 140,68 (s, 1 C) 149,46 (s, 1 C) 153,22 (s, 1 C) 154,95 (s.a., 1 C). HPLC-EM: 2,06 min. (>99% a 215 nm; 99,2% a 254 nm; m/z = 351,1, calculado para C₁₆H₁₅ClN₂O₃S + H⁺ = 351,1).

Ejemplo 334

5-(Benzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ol

Se cargó un recipiente cónico para microondas de 5 ml con 6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)piridin-3-il)benzo[d]tiazol (0,0231 g, 0,0658 mmol), 2 ml de TFE, HCl 2 M (0,0329 ml, 0,0658 mmol) y una barra agitadora. Se purgó el recipiente con nitrógeno, y entonces se selló. Se irradió la reacción usando un sintetizador por microondas de Biotage a 100°C durante 15 minutos, y se enfrió. Se concentró la disolución hasta la mitad del volumen bajo una corriente de nitrógeno, y se diluyó con 1 ml de EtOH acuoso al 10%. Se agitó la suspensión espesa a temperatura ambiente durante la noche, y se enfrió hasta -5°C en una nevera. Se recogió el precipitado usando una frita de vidrio con un filtro de jeringa de PTFE de 0,22 µm unido y nitrógeno con presión positiva. Se lavaron los sólidos con 1 ml de EtOH acuoso al 10%, y entonces se secó bajo una corriente de nitrógeno durante 2 h. Se disolvieron los sólidos en DMF (2 x 2 ml), y se filtraron a través de la membrana de PTFE. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 5-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ol (0,0159 g, rendimiento del 91,9%). ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 7,77 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8,53, 1,76 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=8,41 Hz, 1 H) 8,35 (d, J=2,13 Hz, 1 H) 8,60 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 1 1,20 (s, 1 H). ¹³C-RMN (101 MHz, DMF) δ ppm 121,32 (s, 1 C) 122,52 (s, 1 C) 123,86 (s, 1 C) 125,82 (s, 1 C) 134,31 (s, 1 C) 135,34 (s, 1 C) 136,79 (s, 1 C) 138,14 (s, 1 C) 138,21 (s, 1 C) 150,44 (s, 1 C) 153,79

(s, 1 C) 157,01 (s, 1 C). HPLC-EM: 1,63 min. (98,5% a 215 nm; 97,9% a 254 nm; m/z = 262,9, calculado para $C_{12}H_7ClN_2OS + H^+$ = 263,0).

Ejemplo 335

Acetato de 5-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ilo

- 5 Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 5 ml, seco con 5-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ol (0,0120 g, 0,046 mmol), una barra agitadora, 0,5 mg DMAP y 1 ml de piridina anhidra. Se ajustó el matraz con una entrada de atmósfera inerte. Se trató la disolución con anhídrido acético (0,017 ml, 0,18 mmol), y se retiró la aguja de atmósfera inerte. Se calentó el sistema cerrado en un baño de aceite a 60°C durante 60 minutos, y se enfrió. Se concentró la disolución a vacío, y se purificó usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 25%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 55%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 55%, 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 25%; 60 min. hasta el final; A = agua; B = TFE al 2% en ACN). Se aisló una banda que eluía desde los 21,3 hasta los 23,3 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir acetato de 5-(benzo[d]tiazol-6-il)-2-cloropiridin-3-ilo (0,0052 g, rendimiento del 37%). 1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,43 (s) 7,71 (dd) 7,78 (d) 8,16 (d) 8,24 (d) 8,58 (d) 9,08 (s). ^{13}C -RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 20,79 (s) 120,61 (s) 124,38 (s) 125,67 (s) 130,70 (s) 133,35 (s) 134,97 (s) 136,67 (s) 143,53 (s) 143,81 (s) 144,86 (s) 153,46 (s) 155,23 (s) 168,08 (s). HPLC-EM: 2,09 min. (92,8% a 215 nm; 95,0% a 254 nm; m/z = 305,0, calculado para $C_{14}H_9ClNO_2S + H^+$ = 305,0).

Ejemplo 336

- 20 1-(5-(Benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)etanona

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 15 ml con 1-(5-bromopiridin-3-il)etanona (0,0829 g, 0,414 mmol), (0,150 g, 0,622 mmol), acetato de paladio (II) (0,0107 g, 0,0477 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (0,0391 g, 0,0953 mmol), carbonato de potasio recién pulverizado (0,0500 ml, 0,829 mmol) y una barra agitadora. Se ajustó el matraz con un condensador de reflujo fijado con una entrada de atmósfera inerte/vacío, y se evacuó el sistema a < 1 mm Hg durante varios minutos. Se volvió a llenar el sistema con Ar, y se añadieron al matraz 5 ml de IPA acuoso al 10% desgasificado. Se calentó la suspensión espesa usando un baño de aceite a 100°C durante 3 h, y entonces se enfrió. Se diluyó la disolución hasta 10 ml con THF, y se filtró a través de una capa de 10 g de SiO₂ empaquetado en húmedo con THF. Se eluyó la sílice con MeOH al 10% en THF (75 ml), y se concentró a vacío el volumen de elución total. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19 X 150 mm de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 10%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 40%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 40%, 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 10%; 60 min. hasta el final; A = agua; B = TFE al 2% en ACN). Se aisló una banda que eluía desde los 23,8 hasta los 30,6 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 1-(5-(benzo[d]tiazol-6-il)piridin-3-il)etanona (0,0214 g, rendimiento del 20,3%). 1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,73 (s) 7,78 (dd) 8,22 (dd) 8,27 (dd) 8,49 (t) 9,08 (s) 9,10 (d) 9,18 (d). ^{13}C -RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 26,92 (s) 120,58 (s) 124,31 (s) 125,66 (s) 132,31 (s) 133,88 (s) 134,36 (s) 134,92 (s) 136,27 (s) 148,67 (s) 152,01 (s) 153,34 (s) 155,09 (s) 196,49 (s). HPLC-EM: 1,38 min. (94,6% a 215 nm; 96,3% a 254 nm; m/z = 255,0, calculado para $C_{14}H_{10}N_2O_2S + H^+$ = 255,0).

- 40 Preparación G

6-Fluoro-2-yodopiridin-3-ol

Se cargó un matraz de presión de 125 ml con 2-fluoro-5-hidroxipiridina (5,0374 g, 45 mmol), 50 ml de agua, una barra agitadora y carbonato de sodio (4 ml, 89 mmol). Se agitó la suspensión espesa y se calentó usando una pistola de aire caliente hasta que fue homogénea. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, y se trató con yodo (2 ml, 45 mmol). Se selló el matraz, y se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión espesa a través de una membrana de PTFE de 0,22 µm, y se lavó el precipitado con agua (3 x 30 ml). Se secó el precipitado a < 1 mm Hg y 60°C durante 12 h, y entonces se calentó en 20 ml de DCE anhidro. Se filtró la disolución turbia en caliente, y se dejó enfriar. Se acidificó el filtrado hasta pH 3 con HCl 2 M, durante lo cual se había formado un precipitado. Se aisló el precipitado usando una membrana de PTFE de 0,22 µm, se lavó con agua (3 x 30 ml), y se secó bajo una corriente de nitrógeno durante la noche. Se lavaron los sólidos con hexanos (3 x 50 ml), DCM (3 x 50 ml), y entonces se secaron bajo una corriente de nitrógeno durante 1 h para producir 6-fluoro-2-yodopiridin-3-ol (2,88 g, rendimiento del 27%). 1H -RMN (400 MHz, acetona) δ ppm 6,93 (ddd, J=8,56, 3,57, 0,29 Hz, 1 H) 7,38 (ddd, J=8,58, 6,58, 0,39 Hz, 1 H) 9,39 (s.a., 1 H). ^{19}F -RMN (377 MHz, acetona) δ ppm -78,17 (s, 1 F). ^{13}C -RMN (101 MHz, acetona) δ ppm 103,81 (d, J=15,17 Hz, 1 C) 110,35 (d, J=39,45 Hz, 1 C) 127,81 (d, J=7,37 Hz, 1 C) 154,14 (d, J=4,33 Hz, 1 C) 156,76 (d, J=234,95 Hz, 1 C). HPLC-EM: 1,39 min. (>99% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 239,9, calculado para $C_5H_3FINO + H^+$ = 239,9).

Preparación H

6-Fluoro-2-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina

Se cargó un matraz de fondo redondo de una boca de 100 ml, seco con 6-fluoro-2-yodopiridin-3-ol (2,59 ml, 11,9 mmol), una barra agitadora y 50 ml de DCE anhidro. Se ajustó el matraz con una entrada de atmósfera inerte/vacío, y se enfrió el matraz con un baño de hielo-agua. Se evacuó la disolución con cuidado a < 5 mm Hg, y se llenó de nuevo con nitrógeno. Se trató la suspensión espesa con trietilamina (2,49 ml, 17,9 mmol). A la disolución en agitación se le añadió cloruro de 2-metoxietoximetilo (1,93 g, 15,5 mmol) gota a gota a lo largo de 30 minutos mediante una bomba de jeringa. Se agitó la reacción durante 2 h a 0°C , y entonces se trató con 1 ml de MeOH. Se filtró en frío la suspensión espesa, y se lavó el precipitado con DCE frío (2 x 50 ml). Se concentraron a vacío los filtrados combinados, y se calentaron en 50 ml de tolueno. Se enfrió la suspensión espesa hasta temperatura ambiente, y entonces a -5°C (nevera) durante la noche. Se filtró la suspensión espesa, y se lavó el precipitado con tolueno (2 x 20 ml). Se concentraron a vacío los filtrados combinados para producir 6-fluoro-2-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina (3,91 g, rendimiento del 100%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,36 (s, 3 H) 3,53-3,57 (m, 2 H) 3,85-3,89 (m, 2 H) 5,30 (s, 2 H) 6,83 (dd, $J=8,71, 3,62$ Hz, 1 H) 7,46 (dd, $J=8,71, 6,46$ Hz, 1 H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -74,58 (dd, $J=5,85, 3,25$ Hz, 1 F). $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 59,01 (s, 1 C) 68,37 (s, 1 C) 71,39 (s, 1 C) 94,74 (s, 1 C) 106,51 (d, $J=14,30$ Hz, 1 C) 108,53 (d, $J=38,15$ Hz, 1 C) 126,55 (d, $J=7,80$ Hz, 1 C) 152,04 (d, $J=4,77$ Hz, 1 C) 156,71 (d, $J=240,59$ Hz, 1 C). HPLC-EM: 1,96 min. (93,4% a 215 nm; 97,2% a 254 nm; $m/z = 327,9$, calculado para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FNO}_3 + \text{H}^+ = 328,1$).

Preparación I

6-Fluoro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)-2-(trifluorometil)piridina

Se cargó un matraz seco de 25 ml con fluoruro de potasio (1,0 g, 18 mmol), yoduro de cobre (I) (3,4 g, 18 mmol) y una barra agitadora. Se evacuó el matraz a < 1 mm Hg y se calentó el sólido usando un baño de aceite a 170°C durante 2 h. Se enfrió el matraz hasta temperatura ambiente y se liberó el vacío con nitrógeno. Se ajustó el matraz con una entrada de atmósfera inerte/septos. Se trataron los sólidos con 5 ml de DMF recién destilada, trimetil(trifluorometil)silano (2,7 ml, 18 mmol), y una disolución de 6-fluoro-2-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)piridina (3,90 g, 12 mmol) en 5 ml de NMP anhidra. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 h, y entonces se vertió sobre 150 ml de DCE anhidro. Se agitó la suspensión espesa durante 1 h, y entonces se filtró a través de una membrana de PTFE de $0,22 \mu\text{m}$. Se lavaron los sólidos con DCE (2 x 50 ml), y se concentraron a vacío los filtrados combinados de DCE. Se llevó el residuo a 250 ml de EtOH seco, y se enfrió usando un baño de hielo-agua. Se filtró la suspensión espesa a través de un lecho de Celite® (tierra de diatomeas), y se concentró a vacío para producir ~7 ml de muestra (en NMP). Se cargó la muestra sobre una columna Xterra Prep C18 MS de Waters empaquetada por Vydac/The Separations Group (50 mm x 300 mm, PN PA0000-050730, tamaño de partícula de $10 \mu\text{m}$, forma esférica; gradiente: $0 \rightarrow 4$ min a 20 ml/min., B al 40%; $4 \rightarrow 5$ min., $20 \rightarrow 100$ ml/min a B al 40%; $5 \rightarrow 25$ min a 100 ml/min., gradiente lineal hasta B al 70%; $25 \rightarrow 35$ min a 100 ml/min., isocrático a B al 70%; 35 min., etapa hasta B al 100% a 100 ml/min; $35 \rightarrow 50$ min a 100 ml/min., B al 100%; 50 min., etapa hasta B al 40% a 100 ml/min; 60 min. hasta el final. Se aisló una fracción que eluía desde los 19,3 hasta los 21,7 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 6-fluoro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)-2-(trifluorometil)piridina (2,0964 g, rendimiento del 65%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,36 (s, 3 H) 3,52-3,59 (m, 2 H) 3,84-3,90 (m, 2 H) 5,35 (s, 2 H) 7,10 (ddd, $J=8,95, 3,77, 0,59$ Hz, 1 H) 7,86 (ddd, $J=9,00, 6,06, 0,59$ Hz, 1 H). $^{19}\text{F-RMN}$ (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -75,45 (dd, $J=6,50, 3,90$ Hz, 1 F) -66,65 (s, 3 F). $^{13}\text{C-RMN}$ (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 58,91 (s, 1 C) 68,32 (s, 1 C) 71,30 (s, 1 C) 113,61 (q, $J=1,01$ Hz, 1 C) 114,00 (d, $J=0,87$ Hz, 1 C) 120,73 (qd, $J=274,47, 1,52$ Hz, 1 C) 133,80 (dq, $J=35,26, 13,00$ Hz, 1 C) 149,84 (d, $J=5,20$ Hz, 1 C) 156,28 (dq, $J=238,58, 1,00, 0,87$ Hz, 1 C). HPLC-EM: 2,04 min. ($>99\%$ a 215 nm; $>99\%$ a 254 nm; $m/z = 270,0$, calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{NO}_3 + \text{H}^+ = 270,1$).

Preparación J

6-Fluoro-4-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)-2-(trifluorometil)piridina, 2-fluoro-3-yodo-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridina y 2-fluoro-3,4-diyodo-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridina

Se ajustó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml, seco con una aguja adicional/septos, y entrada de atmósfera inerte y septos. Se cargó el matraz con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (0,47 ml, 2,8 mmol), 5 ml de THF anhidro y una barra agitadora. Se sumergió el matraz en un baño de hielo-agua y se trató con una disolución 1,6 M de butil-litio en hexanos (1,4 ml, 2,2 mmol) añadida a lo largo de 15 minutos mediante una bomba de jeringa. Se agitó la disolución unos 5 minutos adicionales y se reemplazó el baño de hielo-agua por un baño de hielo seco/acetona. A la disolución fría en agitación se le añadió 6-fluoro-3-((2-metoxietoxi)metoxi)-2-(trifluorometil)piridina (0,5030 g, 1,9 mmol) disuelta en 5 ml de THF anhidro a lo largo de 2 minutos. Se agitó la reacción durante 1 h a -78°C tras lo cual se añadió una disolución de yodo (0,12 ml, 2,2 mmol) disuelto en 5 ml de THF anhidro mediante una cánula a lo largo de un periodo de 3 minutos. Se agitó la reacción durante 15 minutos, y entonces se retiró el baño de enfriamiento. Tras agitar durante 5 minutos, se vertió la disolución sobre tiosulfato de sodio (1,8 ml, 19 mmol) disuelto en 50 ml de agua. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (3 x 20 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . Se filtró la suspensión espesa y se concentró a vacío el filtrado. Se purificó la muestra en una inyección usando una columna Xterra Prep C18 MS de Waters empaquetada por Vydac/The Separations Group, 50 mm X 300

mm (PN PA0000-050730), tamaño de partícula de 10 μm , forma esférica. 0 \rightarrow 4 min a 20 ml/min., B al 40%; 4 \rightarrow 5 min., 20 \rightarrow 100 ml/min a B al 40%; 5 \rightarrow 25 min a 100 ml/min., gradiente lineal hasta B al 70%; 25 \rightarrow 35 min a 100 ml/min., isocrático a B al 70%; 35 min., etapa hasta B al 100% a 100 ml/min; 35 \rightarrow 50 min a 100 ml/min., B al 100%; 50 min., etapa hasta B al 40% a 100 ml/min; 60 min. hasta el final. Se aisló una fracción que eluía desde los 24,4 hasta los 26,1 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 2-fluoro-3-yodo-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridina (0,3253 g, rendimiento del 44%). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,39-3,42 (m, 3 H) 3,60-3,65 (m, 2 H) 4,00-4,06 (m, 2 H) 5,26 (s, 2 H) 7,65 (dd, J=4,11, 0,49 Hz, 1 H). ^{19}F -RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -71,79 (d, J=3,90 Hz, 1 F) -65,02 (s, 3 F). ^{13}C -RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 59,09 (s, 1 C) 70,25 (s, 1 C) 71,47 (s, 1 C) 100,53 (dq, J=1,73, 1,59 Hz, 1 C) 109,88 (d, J=8,67 Hz, 1 C) 119,98 (dq, J=275,70, 1,30 Hz, 1 C) 124,54 (dq, J=40,53, 1,08 Hz, 1 C) 137,97 (qd, J=35,04, 14,09 Hz, 1 C) 150,60 (d, J=5,20 Hz, 1 C) 157,42 (dq, J=245,79, 0,87 Hz, 1 C).

HPLC-EM: 2,28 min. (98,5% a 215 nm; 98,0% a 254 nm; m/z = 417,8, calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{INO}_3 + \text{Na}^+$ = 418,0). ^1H - ^1H Noesy: no se observaron correlaciones entre H de arilo y el grupo protector MEM.

Se aisló una fracción que eluía desde los 26,3 hasta los 28,4 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 6-fluoro-4-yodo-3-((2-metoxietoxi)metoxi)-2-(trifluorometil)piridina (0,2097 g, rendimiento del 28%). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,39 (s, 3 H) 3,55-3,60 (m, 2 H) 3,83-3,90 (m, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 8,27 (dd, J=6,31, 0,54 Hz, 1 H). ^{19}F -RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -66,72 (s, 3 F) -63,99 (d, J=5,20 Hz, 1 F). ^{13}C -RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 59,03 (s, 1 C) 68,46 (s, 1 C) 71,25 (s, 1 C) 80,53 (dq, J=45,79, 1,20, 1,16 Hz, 1 C) 94,51 (s, 1 C) 120,61 (qd, J=274,40, 1,30 Hz, 1 C) 133,72 (dq, J=35,76, 35,55, 11,70 Hz, 1 C) 139,38 (s, 1 C) 149,54 (d, J=4,77 Hz, 1 C) 155,37 (dd, J=234,30, 1,08 Hz, 1 C). HPLC-EM: 2,39 min. (97,7% a 215 nm; 97,6% a 254 nm; m/z = 395,9, calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{INO}_3 + \text{H}^+$ = 396,0). ^1H - ^1H Noesy: se observaron correlaciones entre H de arilo y CH_2 de acetal de MEM.

Se aisló una fracción que eluía desde los 29,5 hasta los 30,7 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 2-fluoro-3,4-diyodo-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridina (0,0605 g, rendimiento del 6,2%). HPLC-EM: 2,56 min. (>99% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 543,7, calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_4\text{I}_2\text{NO}_3 + \text{Na}^+$ = 543,9).

Preparación K

6-(2-Fluoro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol

Se cargó un recipiente de presión cónico de 5 ml, seco con una suspensión espesa 100 mg ml^{-1} de zinc Reike® (0,0276 g, 0,422 mmol), una barra agitadora y 2-fluoro-3-yodo-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridina (0,0834 g, 0,211 mmol). Se purgó el vial con Ar y se selló. Se sonicó el recipiente durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Se filtró la suspensión espesa a través de una membrana de PTFE de 0,22 μm en un segundo recipiente cónico, seco con una barra agitadora. Se cuantificó la transferencia con 2 ml de THF anhidro. Se trató la disolución de zincato filtrada con tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0,0244 g, 0,0211 mmol), 6-yodo-2-metilbenzo[d]tiazol (0,0697 g, 0,253 mmol) y se selló. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 72 h, y entonces se trató con 2 ml de una disolución de EDTA al 10% (pH ajustado a 6,1 con HCl). Se agitó la mezcla bifásica durante 15 minutos, y se repartió entre 40 ml de DCM y 10 ml de la disolución de EDTA. Se hizo pasar la fase de DCM a través un cartucho Chem elut CE 1005 de 10 ml no tamponado de Varian (PN 12198007). Se extrajo la fase acuosa con DCM, y se hizo pasar el extracto resultante a través del tubo Chem elut (3 x 10 ml). Se concentraron los extractos combinados a vacío. Se purificó el residuo en una inyección usando una columna YMC pack diol-120-NP (PN DN12S05-2520wt, 250 x 20 mm, partícula esférica, tamaño de partícula de 5 μm , tamaño de poro de 120 Å, flujo = 20 ml min^{-1} : A = DCE al 6% en hex., B = THF; isocrático a B al 20%). Se aisló una fracción que eluía desde los 6,2 hasta los 7,1 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para producir 6-(2-fluoro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol (0,0186 g, rendimiento del 21,2%). ^1H -RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,89 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,56-3,60 (m, 2 H) 3,89-3,93 (m, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,66 (dt, J=8,49, 1,72 Hz, 1 H) 8,01-8,10 (m, 3 H). ^{19}F -RMN (376 MHz, cloroformo-d) δ ppm -78,34 (d, J=6,50 Hz, 1 F) -66,21 (s, 3 F). ^{13}C -RMN (101 MHz, cloroformo-d) δ ppm 20,36 (s, 1 C) 59,04 (s, 1 C) 68,31 (s, 1 C) 71,37 (s, 1 C) 94,46 (s, 1 C) 120,84 (qd, J=274,18, 1,52 Hz, 1 C) 122,08 (d, J=3,90 Hz, 1 C) 122,77 (s, 1 C) 126,86 (d, J=3,47 Hz, 1 C) 127,85 (dq, J=29,91, 0,87 Hz, 1 C) 129,10 (d, J=5,63 Hz, 1 C) 130,09 (d, J=4,33 Hz, 1 C) 132,39 (qd, J=35,55, 13,22 Hz, 1 C) 136,47 (s, 1 C) 150,18 (d, J=4,34 Hz, 1 C) 153,18 (qd, J=239,29, 0,87 Hz, 1 C) 153,92 (s, 1 C) 169,08 (s, 1 C). HPLC-EM: 2,52 min. (86,3% a 215 nm; 89,6% a 254 nm; m/z = 417,0, calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+$ = 417,1).

Ejemplo 341

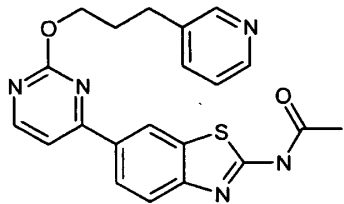
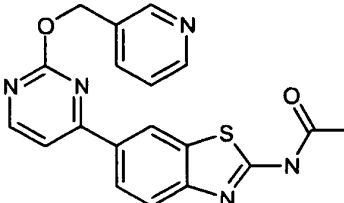
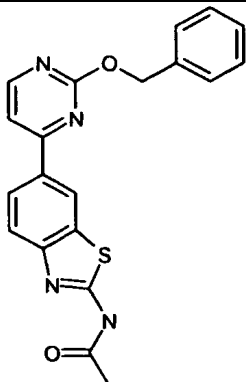
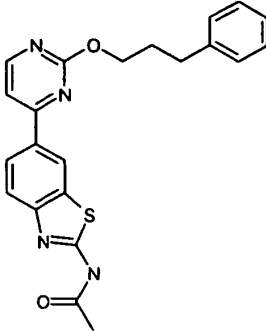
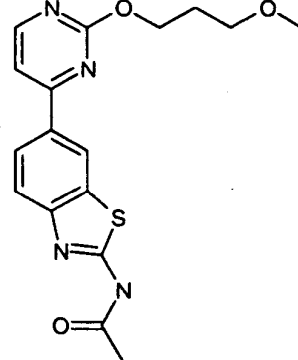
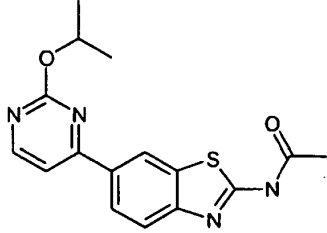
6-Fluoro-5-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-ol

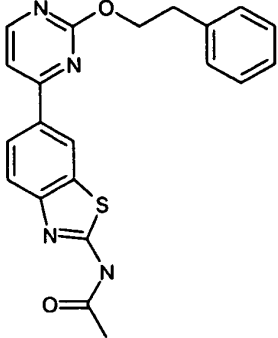
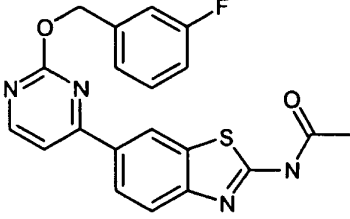
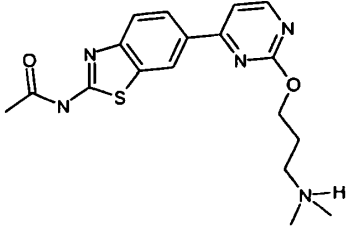
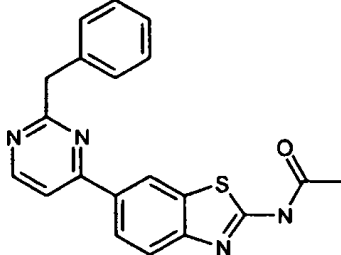
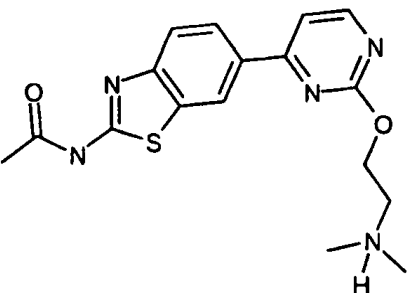
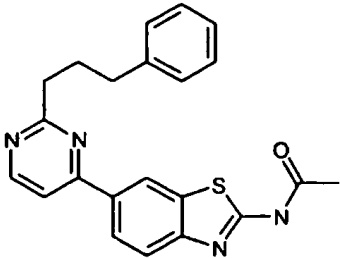
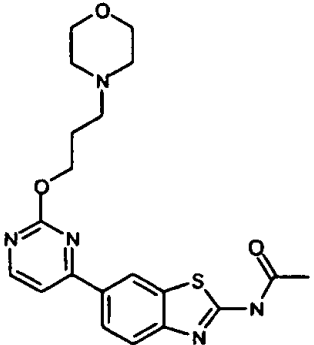
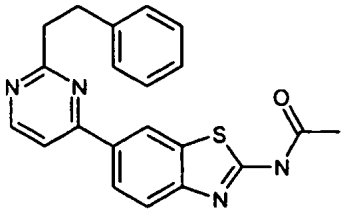
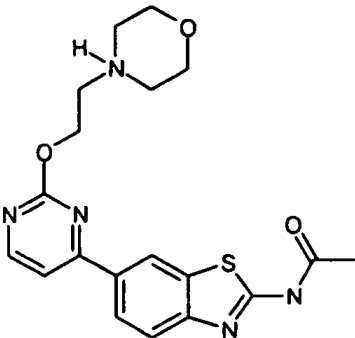
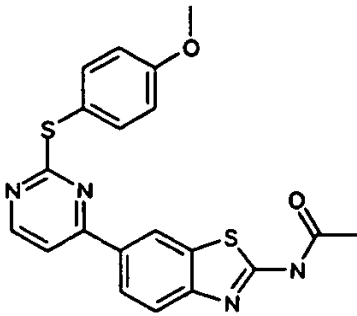
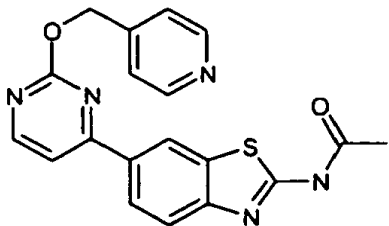
Se cargó una recipiente para microondas cónico de 5 ml con 6-(2-fluoro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-2-metilbenzo[d]tiazol (0,0186 g, 0,045 mmol), una pala de giro y 1 ml de TFE. Se purgó el recipiente con Ar, se trató con ácido clorhídrico 2 M (0,022 ml, 0,045 mmol) y se selló. Se irradió la disolución usando un sintetizador por microondas de Biotage a 120°C durante 15 minutos. Se concentró la disolución usando una corriente de nitrógeno. Se purificó el material bruto usando una columna Xterra Prep C18 OBD de 19x 150 mm

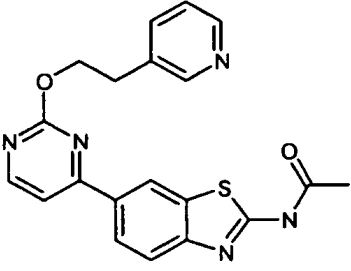
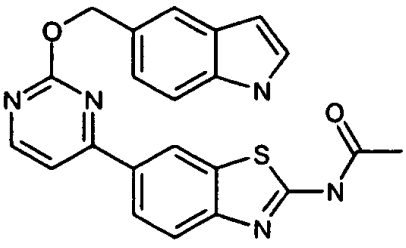
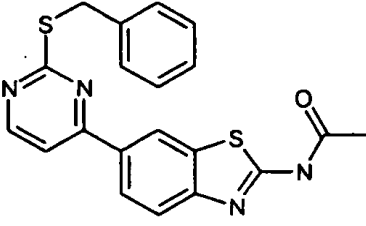
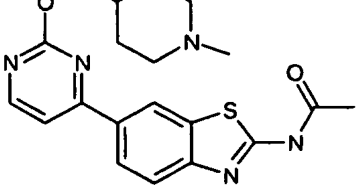
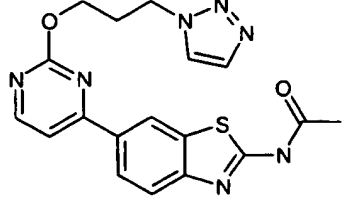
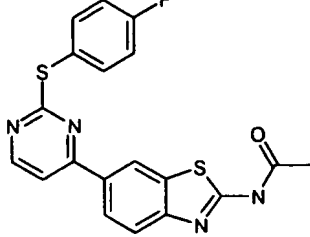
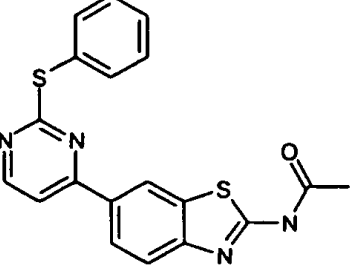
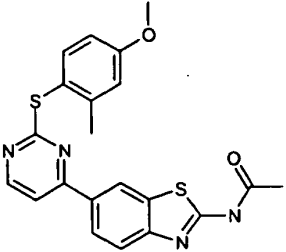
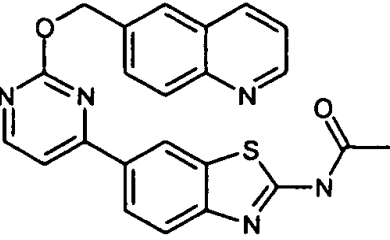
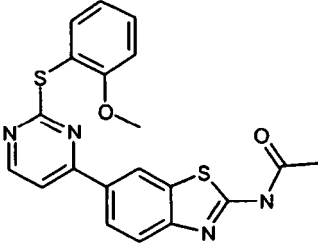
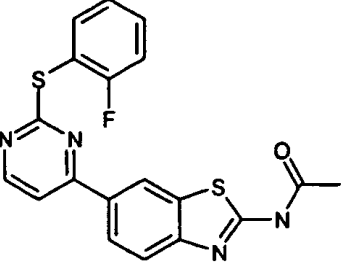
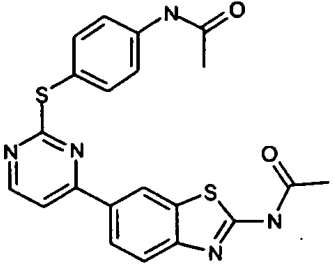
de Waters (diámetro de poro de 100 Å, tamaño de partícula de 5 µm, forma esférica, PN 186002381; gradiente: 0 → 5 min a 20 ml/min., B al 25%; 5,0 → 35 min a 20 ml/min., gradiente lineal hasta B al 55%; 35 → 45 a 20 ml/min., isocrático a B al 55%, 45 → 55 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 100%; 55 → 60 min a 20 ml/min., etapa hasta B al 25%; 60 min. hasta el final. A = agua; B = TFE al 2% en ACN. Se aisló una banda que eluía desde los 26,4 hasta los 28,7 minutos. Se concentró el disolvente bajo una corriente de nitrógeno durante la noche, y entonces se liofilizó para producir 6-fluoro-5-(2-metilbenzo[d]tiazol-6-il)-2-(trifluorometil)piridin-3-ol (0,0068 g, rendimiento del 46%). ¹H-RMN (400 MHz, DMF) δ ppm 2,88 (s, 3 H) 7,78 (dt, J=8,46, 1,78 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=8,51 Hz, 1 H) 8,39 (t, J=1,37 Hz, 1 H) 1 1,89 (s.a., 1 H). ¹⁹F-RMN (376 MHz, DMF) δ ppm -82,30 (d, J=6,50 Hz, 1 F) -64,69 (s, 3 F). HPLC-EM: 2,14 min. (>99% a 215 nm; >99% a 254 nm; m/z = 329,0, calculado para C₁₄H₈F₄N₂OS + H⁺ = 328,0).

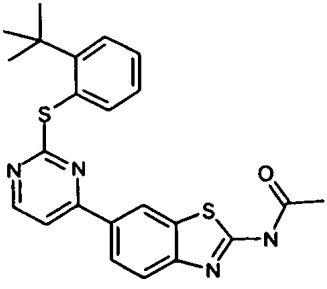
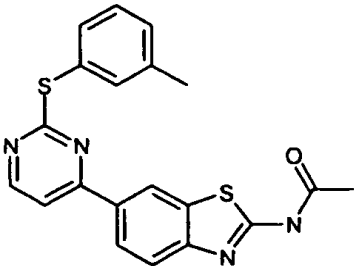
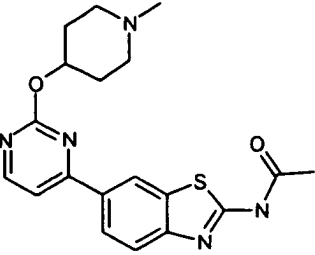
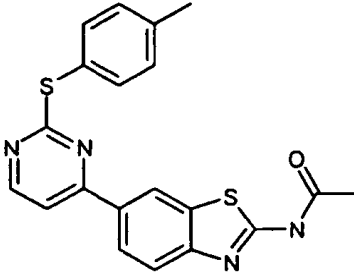
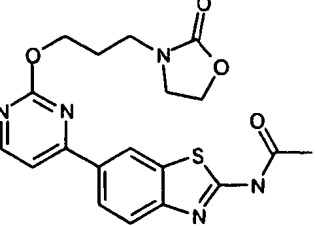
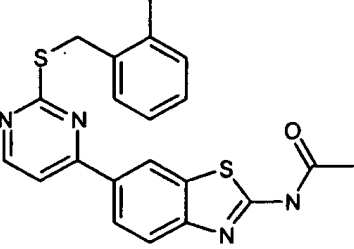
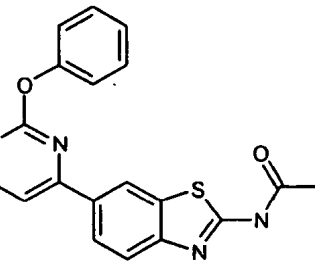
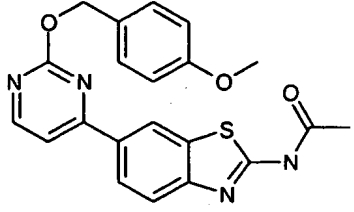
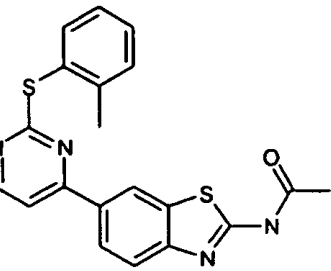
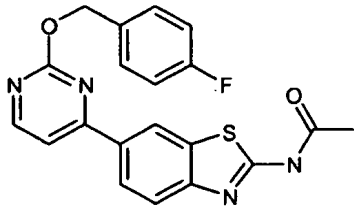
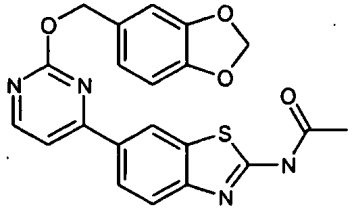
La tabla A a continuación muestra las estructuras químicas de los compuestos de los ejemplos. Los nombres IUPAC de los compuestos de los ejemplos se enumeran en la tabla I junto con datos biológicos, el método de síntesis general usado para preparar el compuesto, y el ion molecular (normalmente M+H a menos que se indique lo contrario) a partir de unos espectros de masas. El programa de dibujo químico usado para dibujar las estructuras no puede mostrar los átomos de hidrógeno, y tales representaciones son comunes y se entienden bien por un experto en la técnica. Por ejemplo, -N significa -NH₂ y -O significa -OH. También se observa que un grupo metilo en una estructura química completa puede representarse mediante un "-" en la estructura, que es una abreviatura bien conocida. Como alternativa, cuando un fragmento o parte de una estructura química muestra el "-" significa un punto de unión por o a otro fragmento, que también se conoce bien por los expertos en la técnica.

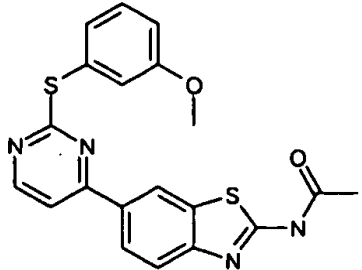
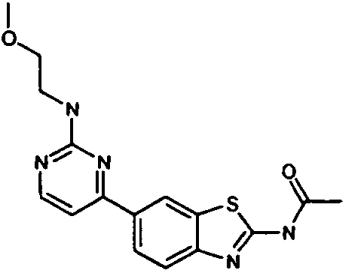
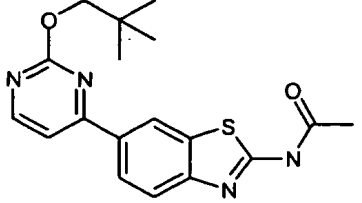
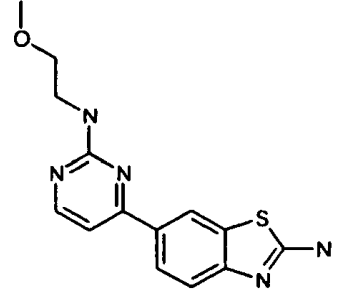
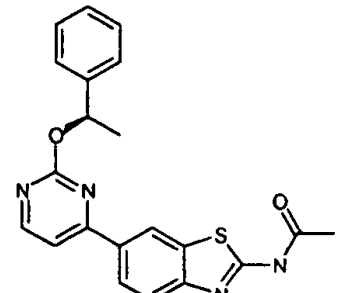
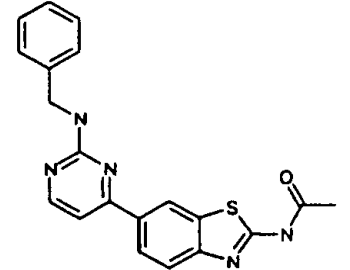
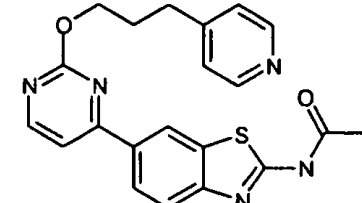
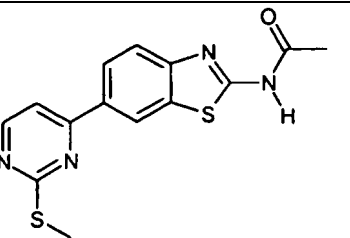
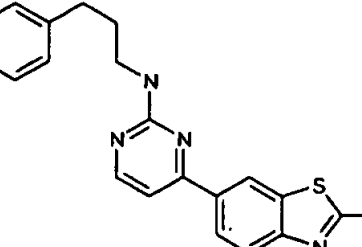
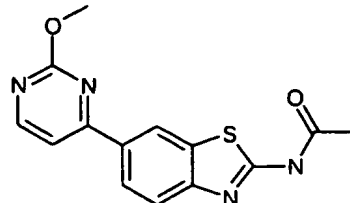
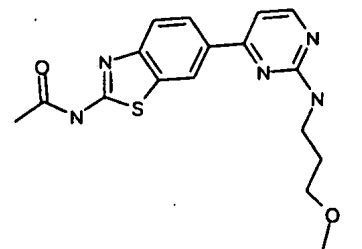
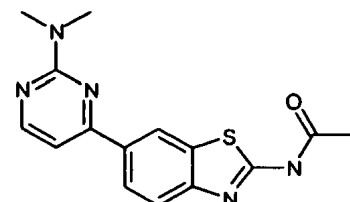
TABLA A

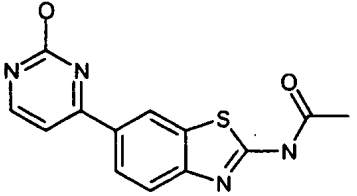
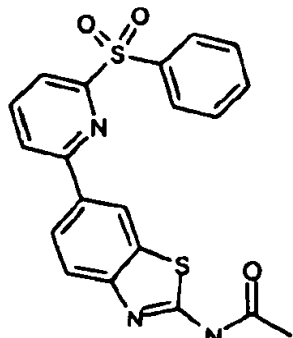
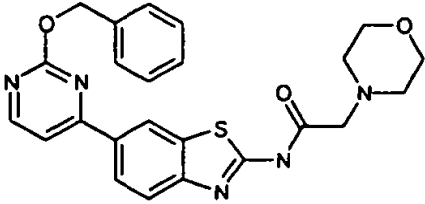
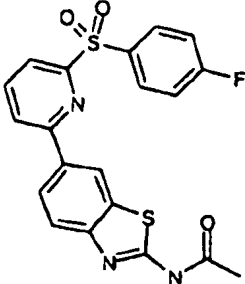
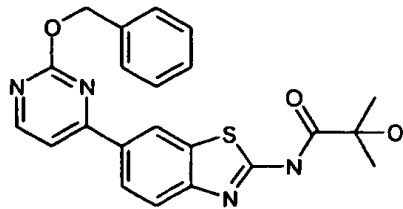
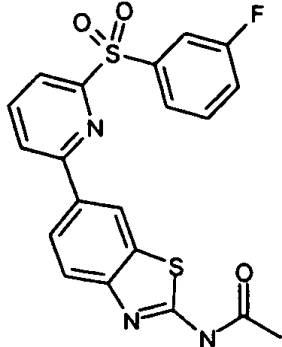
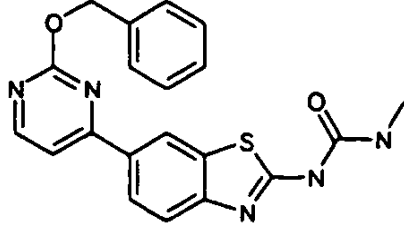
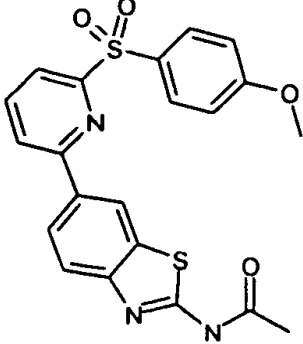
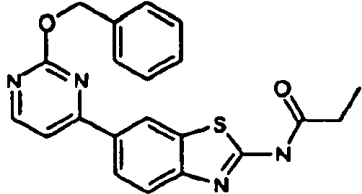
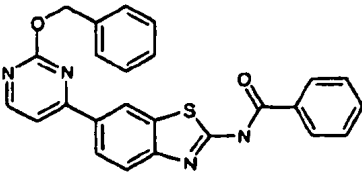
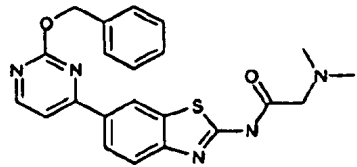
Ejemplo	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

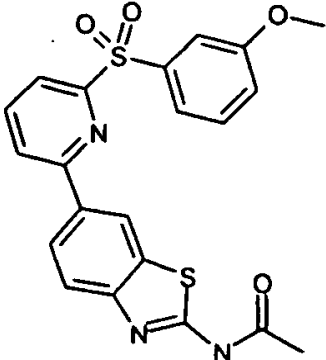
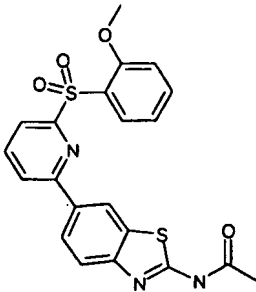
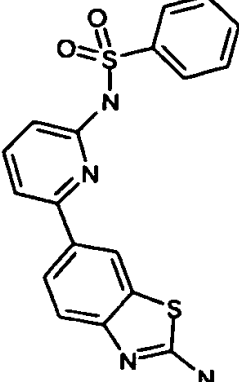
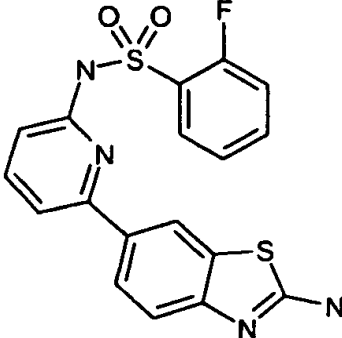
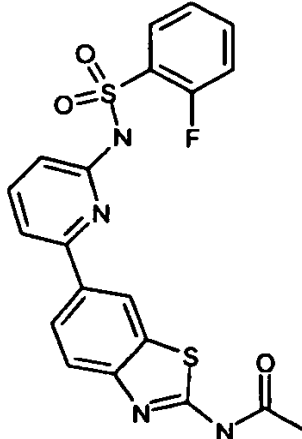
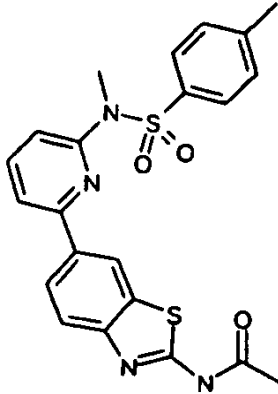
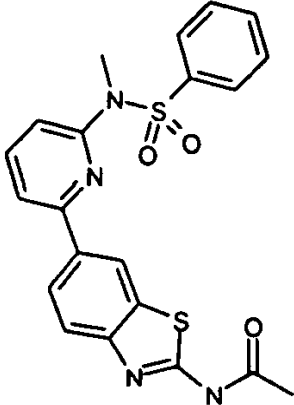
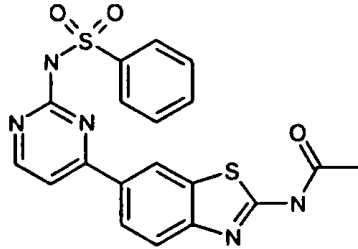
7		12	
8		13	
9		14	
10		15	
11		16	
17			

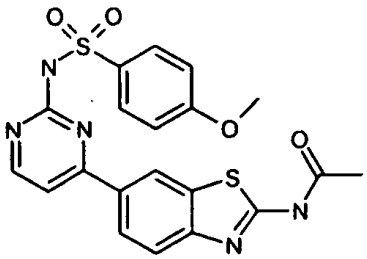
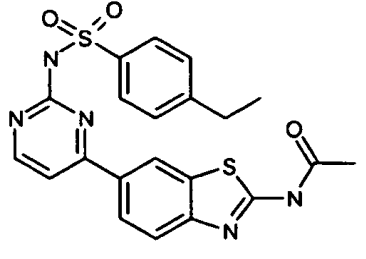
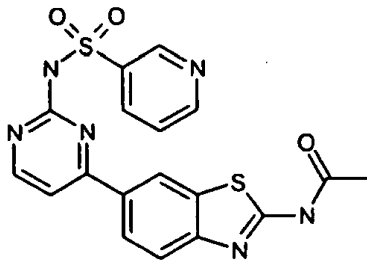
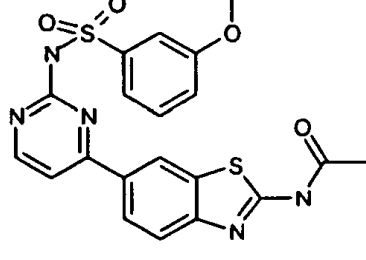
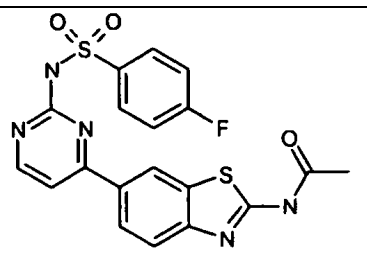
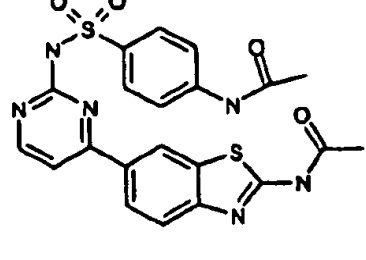
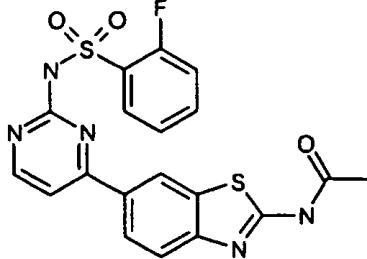
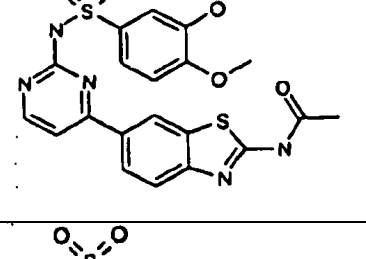
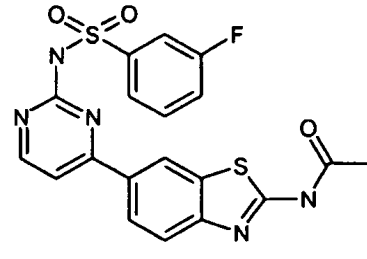
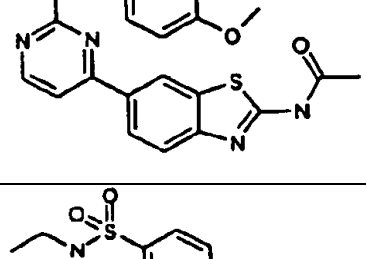
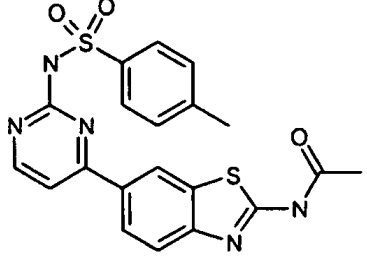
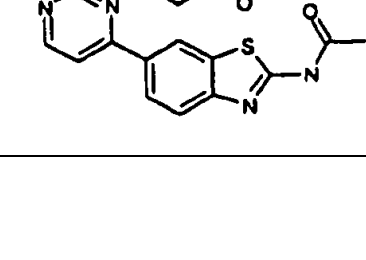
18		24	
19		25	
20		26	
21		27	
22		28	
23		29	

30		35	
31		36	
32		37	
33		38	
34		39	
		40	

41		47	
42		48	
43		49	
44		50	
45		51	
46		52	

53		65	
54		66	
55		67	
56		68	
57			
58			
59			

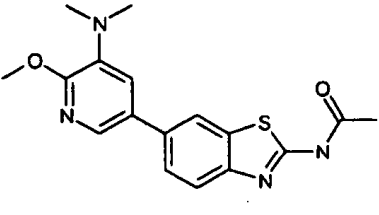
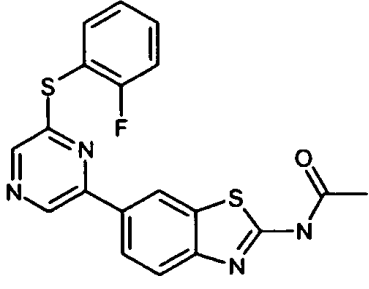
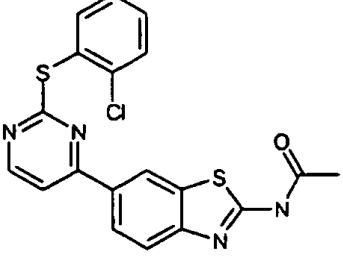
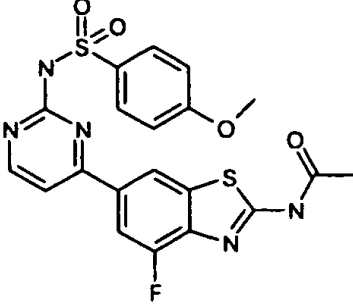
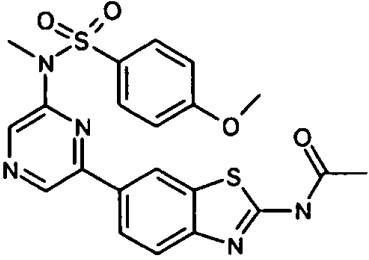
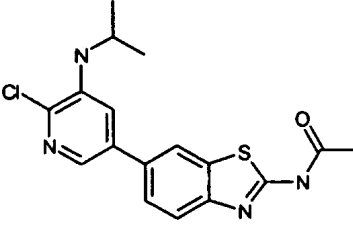
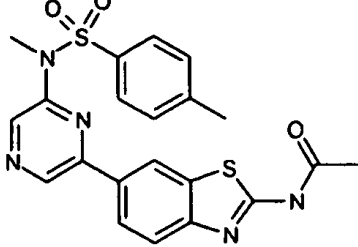
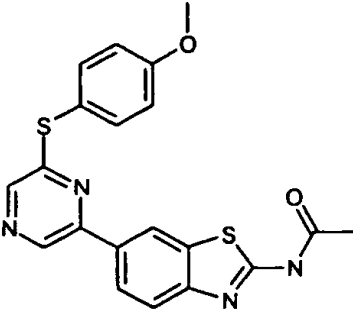
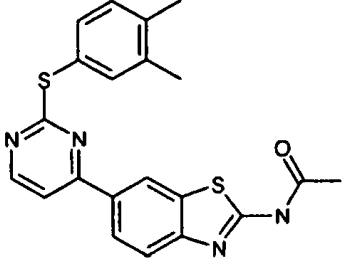
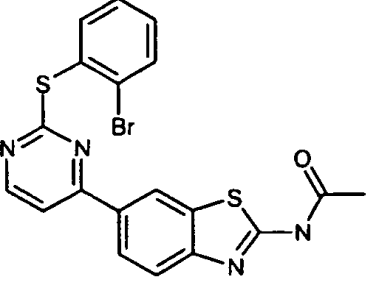
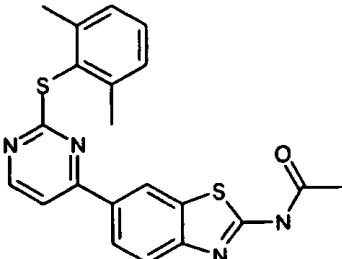
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
77	

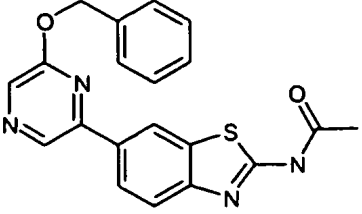
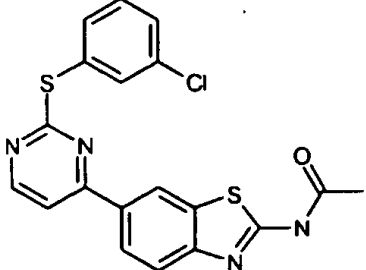
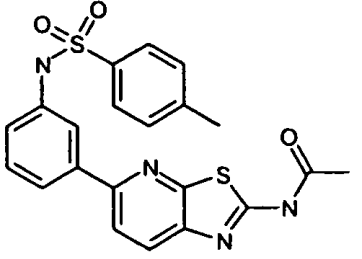
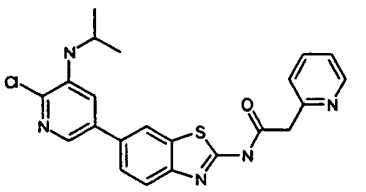
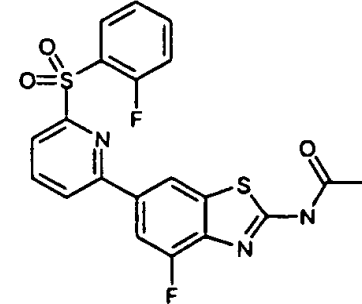
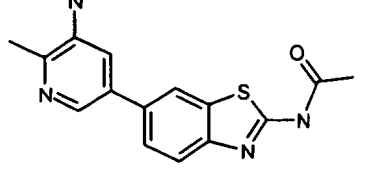
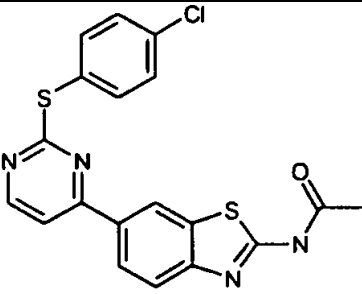
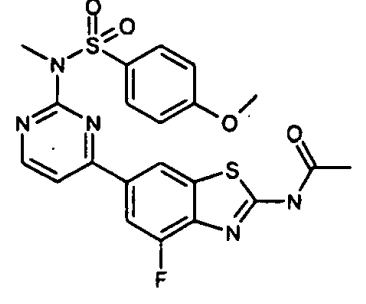
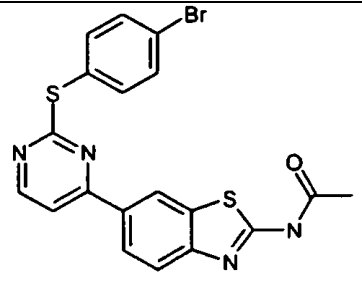
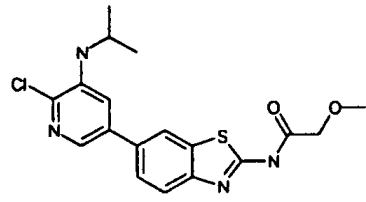
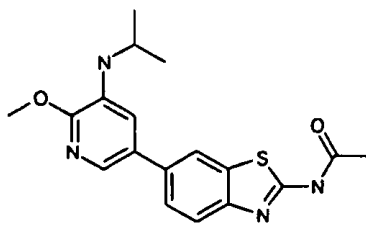
87		84	
79		85	
80		86	
81		87	
82		88	
83		89	

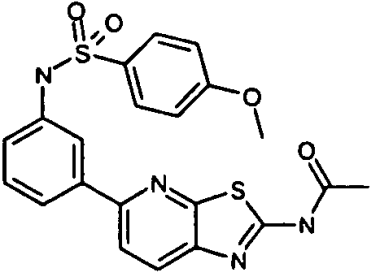
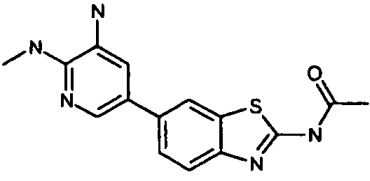
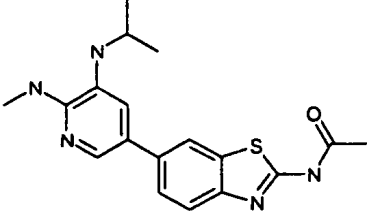
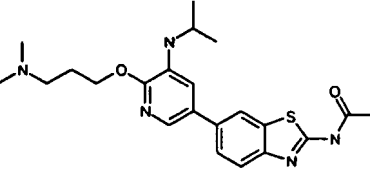
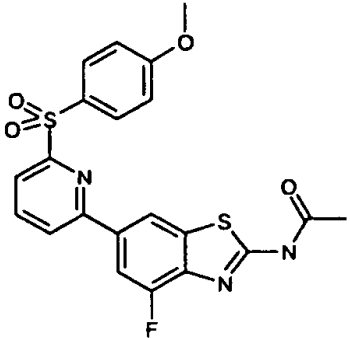
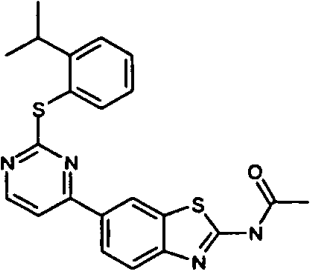
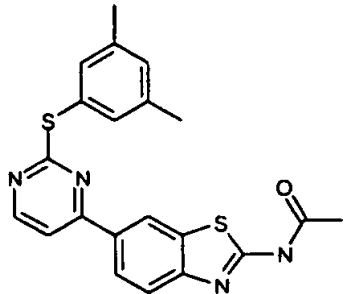
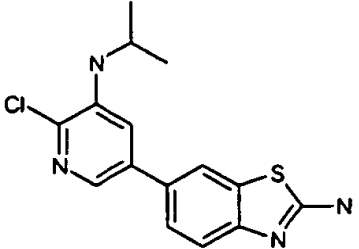
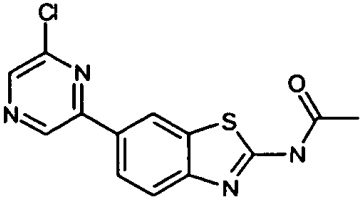
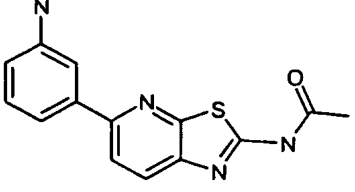
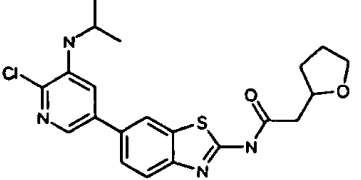
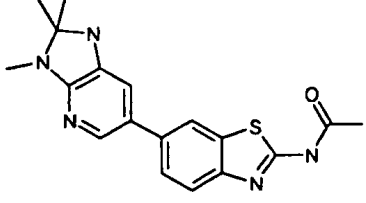
90	
91	
92	
93	
97	
98	
99	
100	
101	

102	<chem>CCCCOC1=CN=CN=C1c2ccc(cc2)c3nc(s3)N(C)C=O</chem>	106	<chem>CC1=CC=C(C=C1)COc2ncnc2c3ccc(cc3)c4nc(s4)N(C)C=O</chem>
103	<chem>CCCCOC1=CN=CN=C1c2ccc(cc2)c3nc(s3)N(C)C=O</chem>	107	<chem>CC1=CC=C(C=C1)COc2ncnc2c3ccc(cc3)c4nc(s4)N(C)C=O</chem>
104	<chem>CCCCOC1=CN=CN=C1c2ccc(cc2)c3nc(s3)N(C)C=O</chem>	108	<chem>COc1ccc(cc1)COc2ncnc2c3ccc(cc3)c4nc(s4)N(C)C=O</chem>
105	<chem>Clc1ncnc1c2ccc(cc2)c3nc(s3)N(C)C=O</chem>	109	<chem>Fc1cccc(c1)S2=CN=CN=C2c3ccc(cc3)c4nc(s4)N(C)C=O</chem>
110		110	<chem>CC1=CC=C(C=C1)NS(=O)(=O)c2ccc(cc2)c3nc(s3)N(C)C=O</chem>
111		111	<chem>Fc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2cc(C)nc2c3ccc(cc3)c4nc(s4)N(C)C=O</chem>

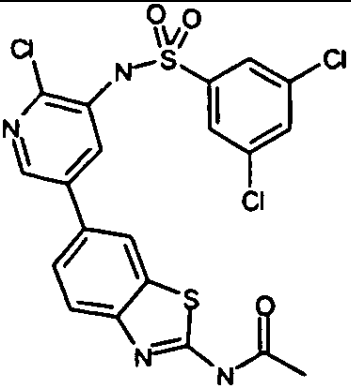
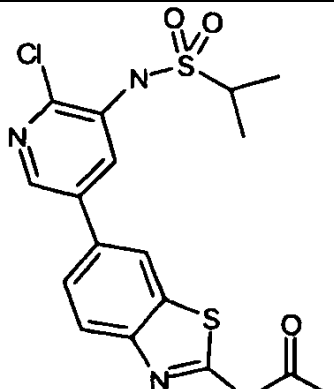
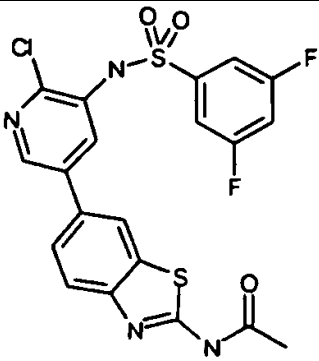
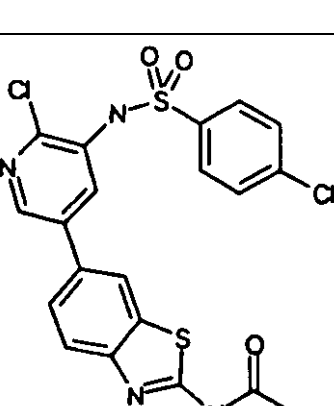
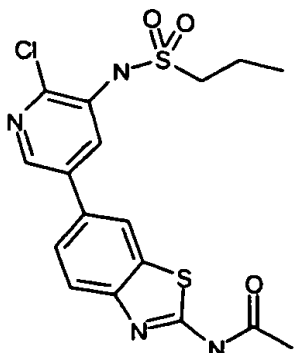
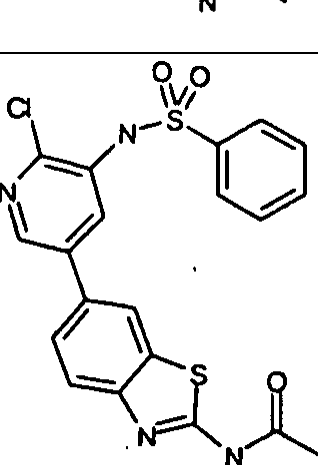
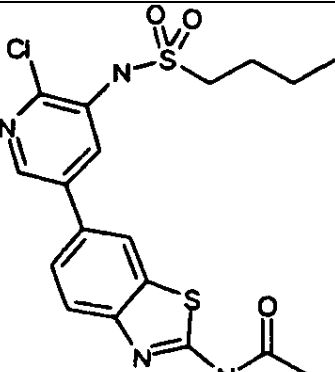
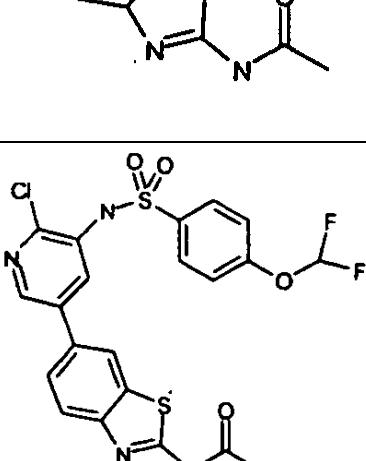
112	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4cc(F)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
113	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
114	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4ccc(C(C)(C)C)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
115	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4ccc(OC(F)F)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
116	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4ccc(OC)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
117	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(F)cc(c3N(S(=O)(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
118	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(C)cc(c3N(S(=O)(=O)c4ccc(OC)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
119	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(Cl)cc(c3N(S(=O)(=O)c4ccc(C(=O)C)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
120	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4ccc(OC)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
121	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4cc(F)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
122	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4cc(C)c(C)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>
123	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc12)c3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4cc(C)c(C)cc4)c5cnc6ccccc56)C</chem>

124		130	
125		131	
126		132	
127		133	
128		134	
129			

135		140	
136		141	
137		142	
138		143	
139		144	
		145	

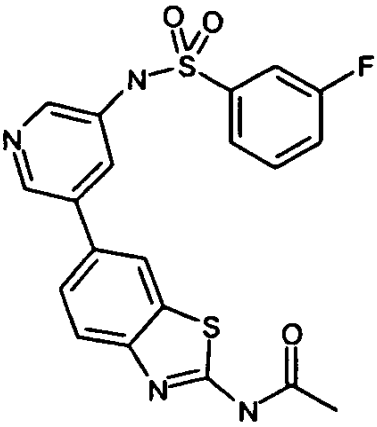
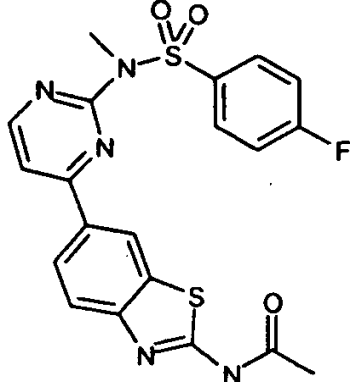
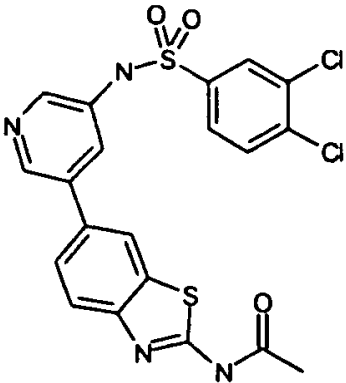
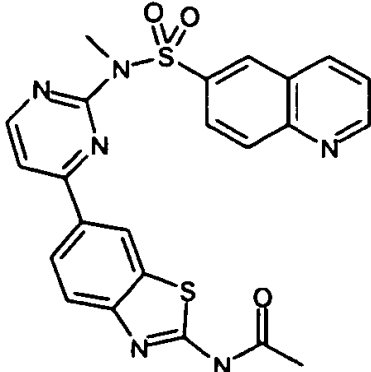
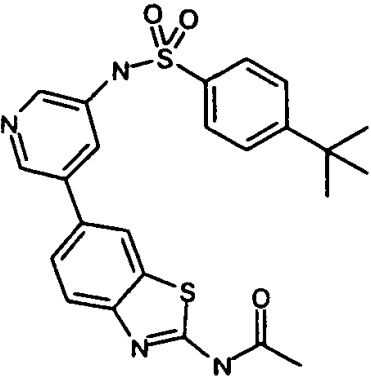
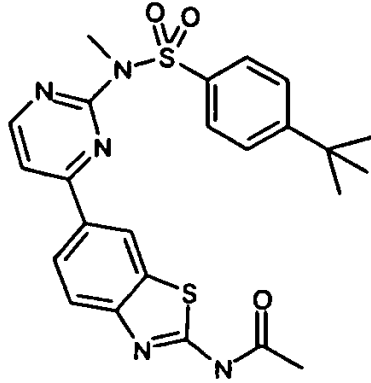
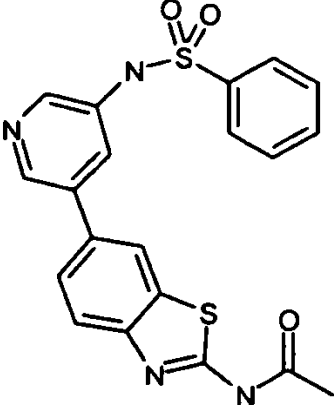
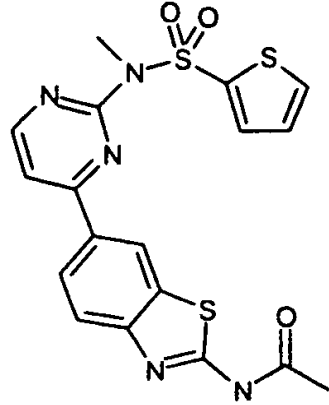
146		152	
147		153	
148		154	
149		155	
150		156	
151		157	

158	
159	
160	
161	
162	
163	
171	
172	
173	
174	

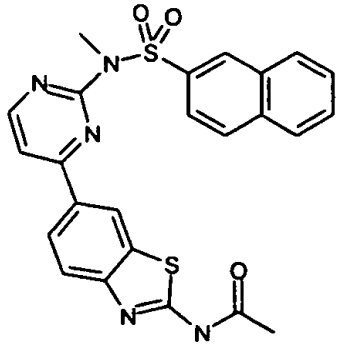
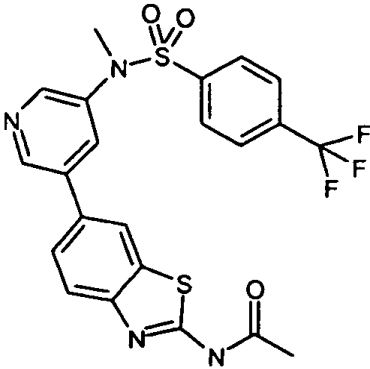
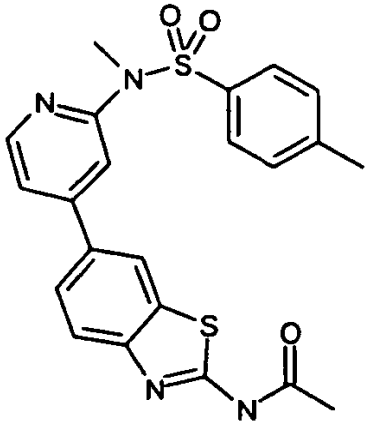
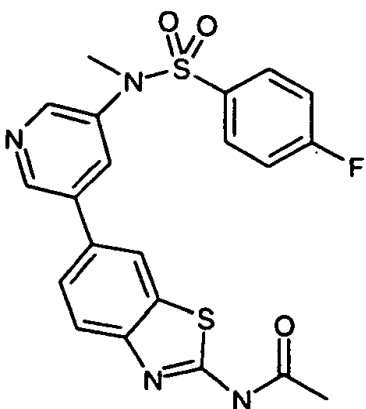
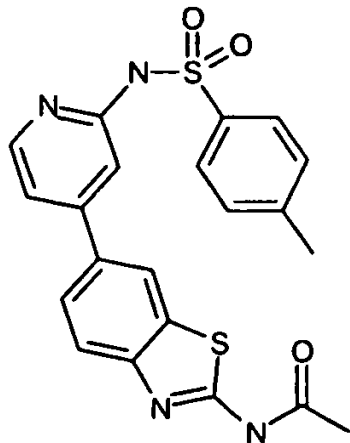
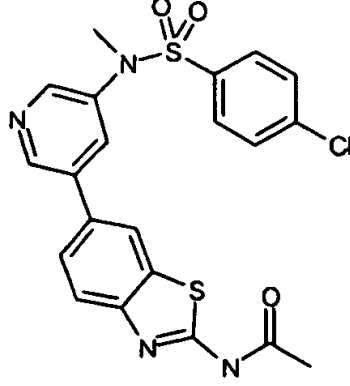
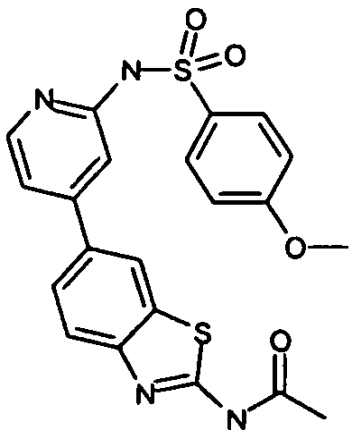
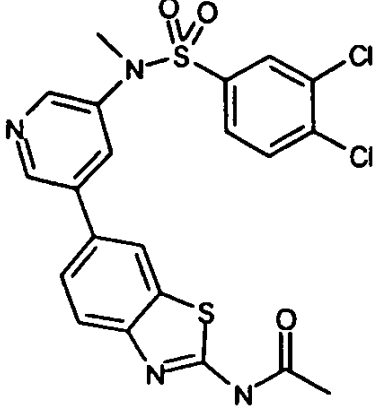
<p>175</p>		<p>179</p>	
<p>176</p>		<p>180</p>	
<p>177</p>		<p>181</p>	
<p>178</p>		<p>182</p>	

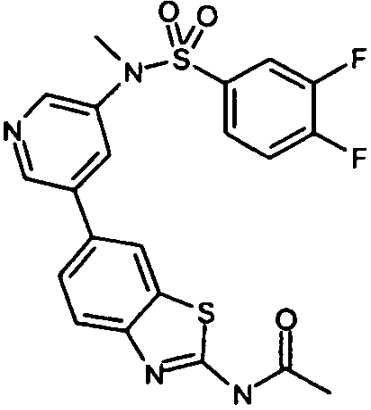
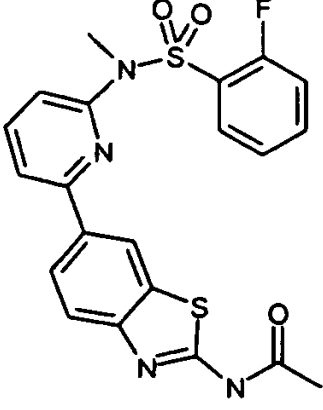
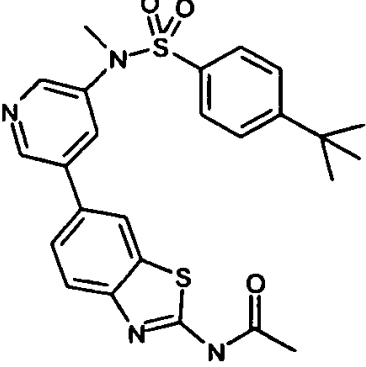
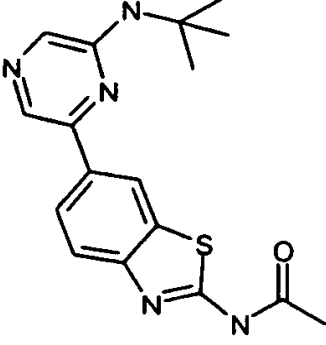
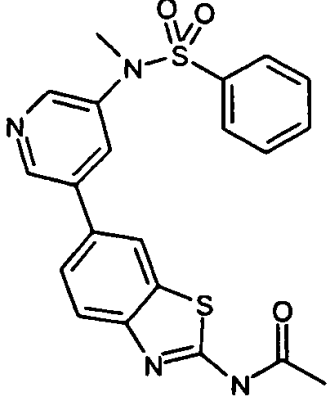
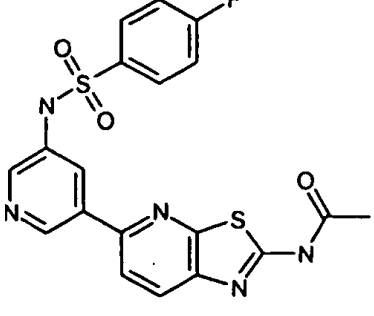
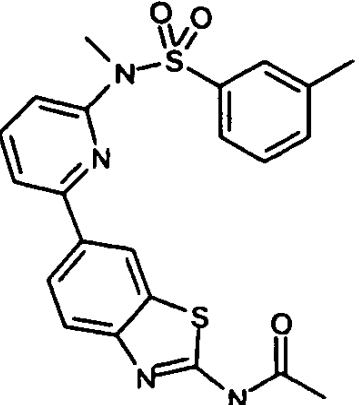
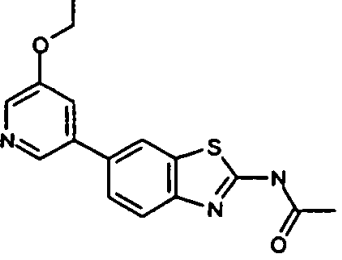
183	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4)c5ccn(c5)Q</chem>
184	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)c4ccc(OC(F)F)cc4)c5cc(Cl)cn5</chem>
185	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)c4ccc(Cl)cc4)c5cc(Cl)cn5</chem>
186	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)c4csc4)c5cc(Cl)cn5</chem>
187	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)c4csc4)c5cc(Cl)cn5</chem>
188	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)Cc4ccccc4)c5cc(Cl)cn5</chem>
189	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)c4ccc(C)cc4)c5cc(Cl)cn5</chem>
190	 <chem>CC(=O)Nc1nc2ccc(cc2s1)-c3ccn(c3)N(S(=O)(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c5cc(Cl)cn5</chem>

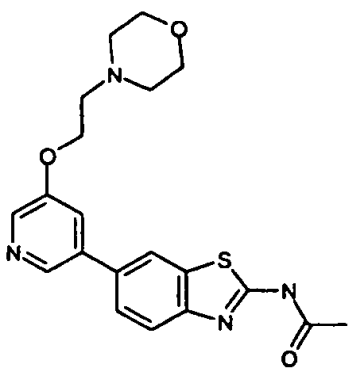
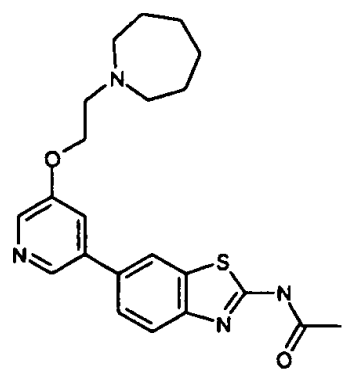
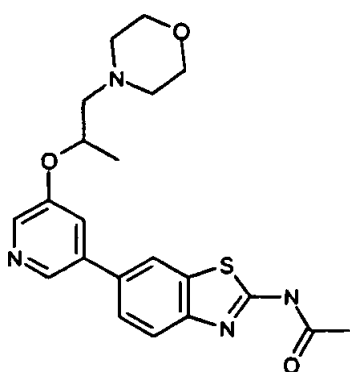
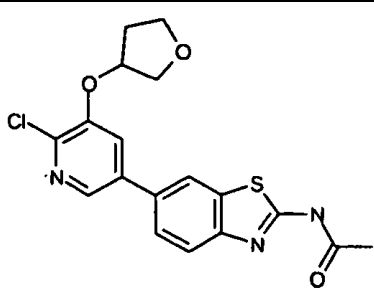
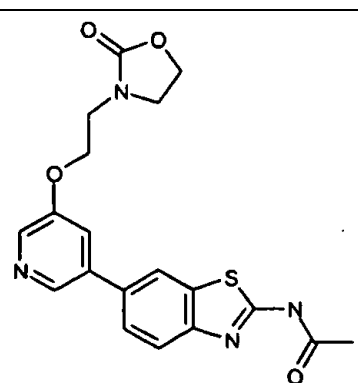
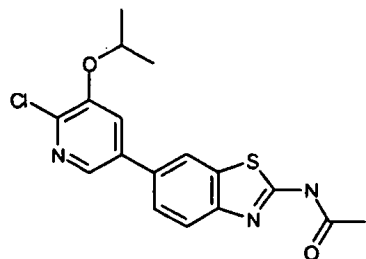
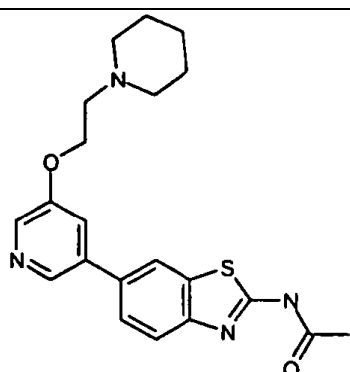
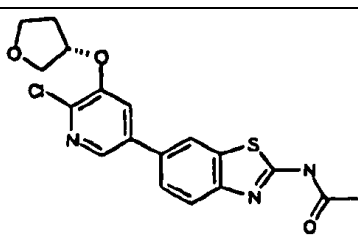
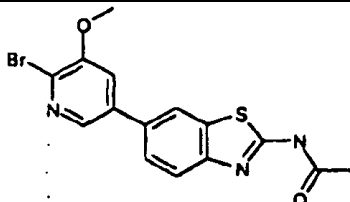
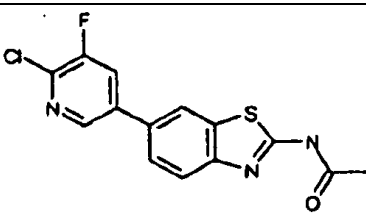
191	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3cc(Cl)cc(N(S(=O)(=O)c4ccc(C(C)(C)C)cc4)c3</chem>
192	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3cc(Cl)cc(N(S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4)c3</chem>
193	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3cc(Cl)cc(N(S(=O)(=O)c4cc(Cl)s4)c3</chem>
194	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3ccc(C)cc3N(S(=O)(=O)c4ccc(C)cc4</chem>
195	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3ccc(OC)cc3N(S(=O)(=O)c4ccc(OC)cc4</chem>
196	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3ccc(C(F)(F)F)cc3N(S(=O)(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
197	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3ccc(C(F)(F)F)cc3N(S(=O)(=O)c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>
198	<chem>CC(=O)Nc1nc2cc(ccc2s1)-c3ccc(F)cc3N(S(=O)(=O)c4ccc(F)cc4</chem>

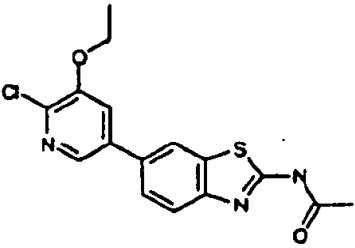
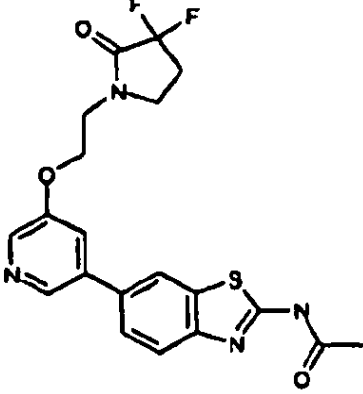
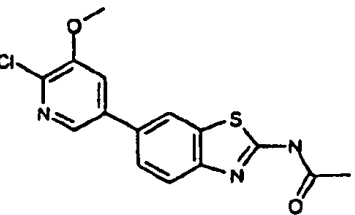
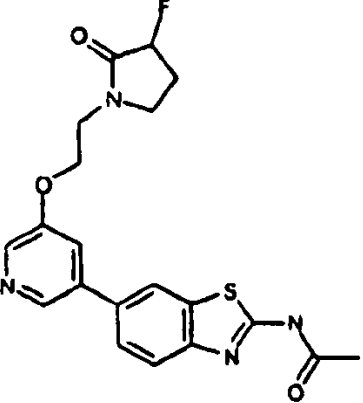
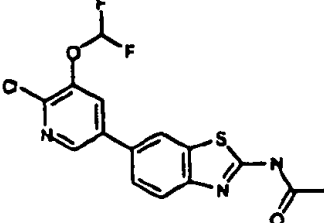
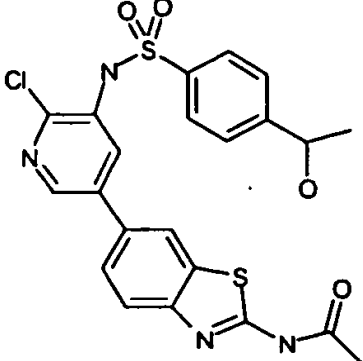
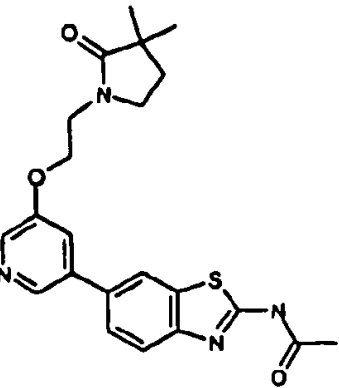
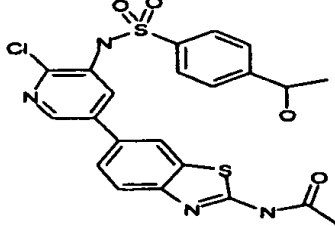
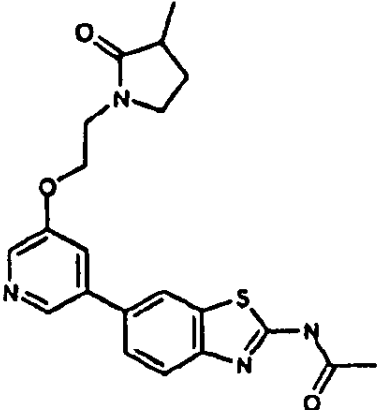
<p>199</p>		<p>203</p>	
<p>200</p>		<p>204</p>	
<p>201</p>		<p>205</p>	
<p>202</p>		<p>206</p>	

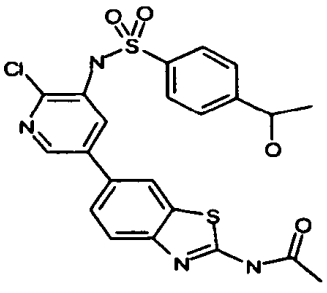
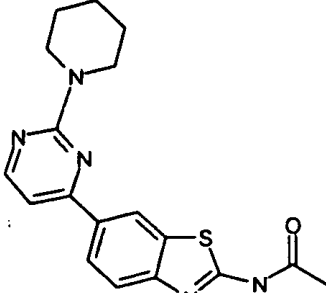
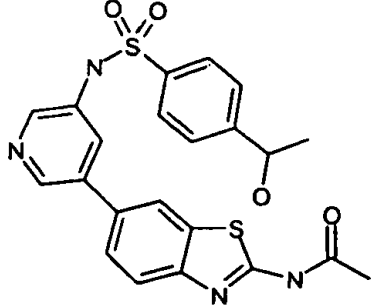
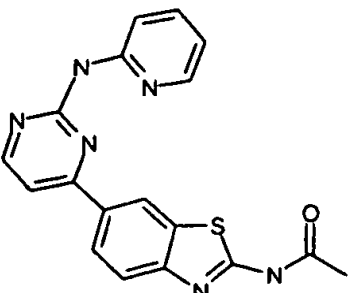
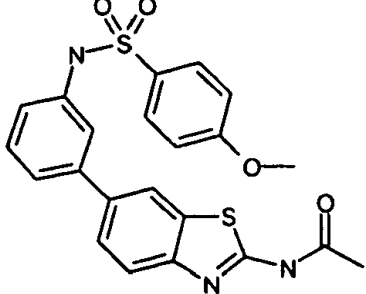
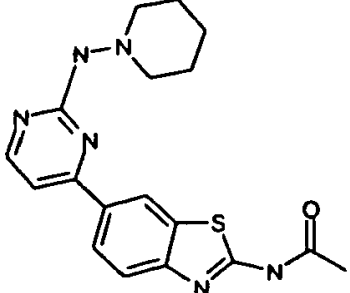
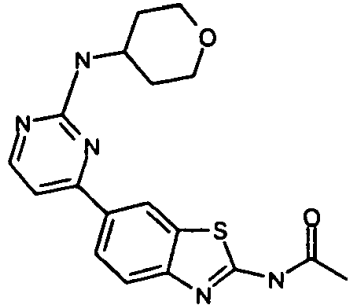
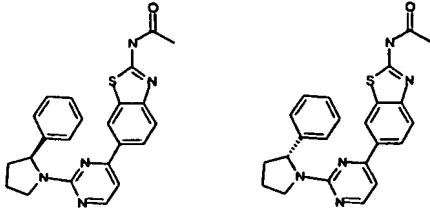
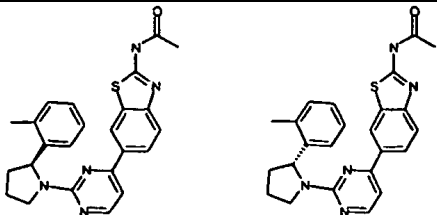
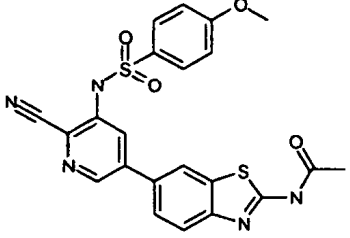
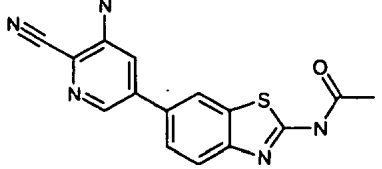
207		210	
208		211	
209		212	
	213		

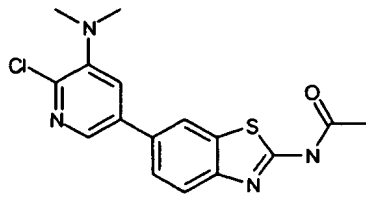
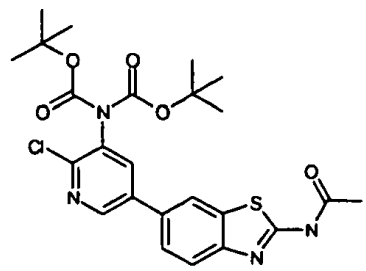
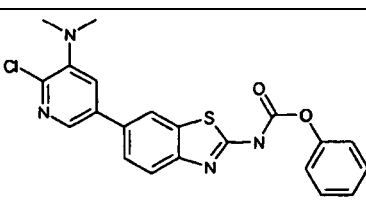
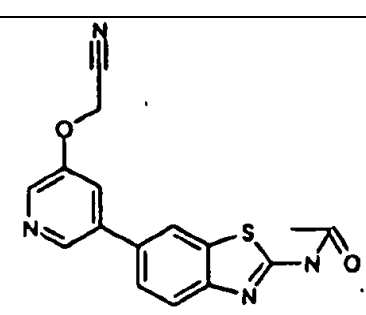
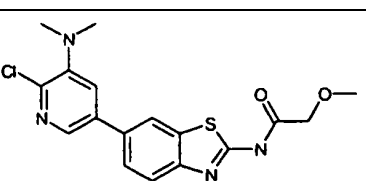
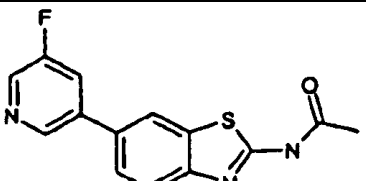
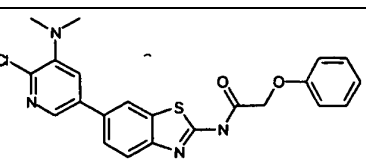
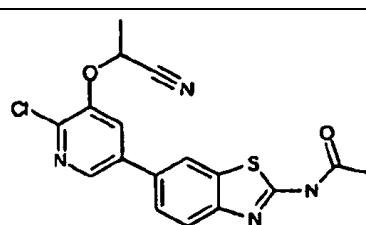
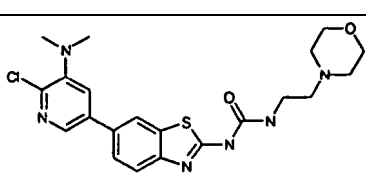
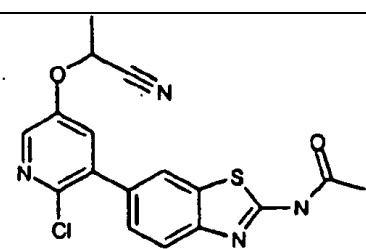
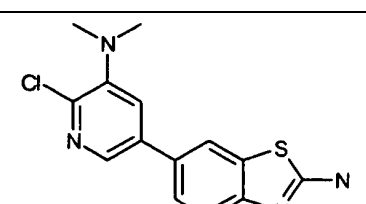
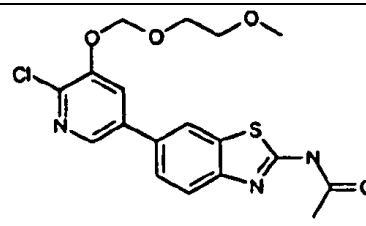
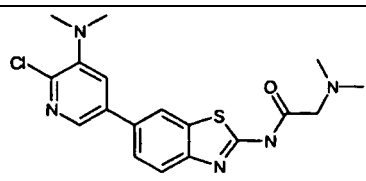
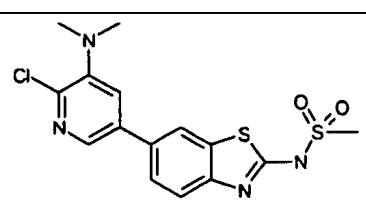
214		218	
215		219	
216		220	
217		221	

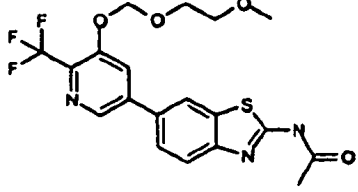
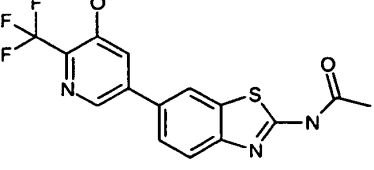
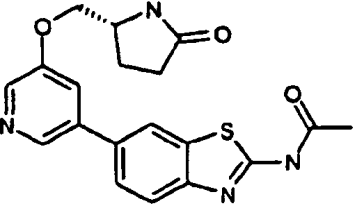
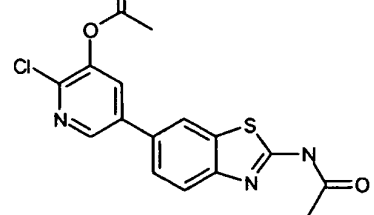
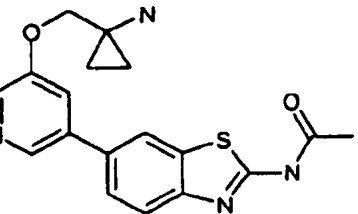
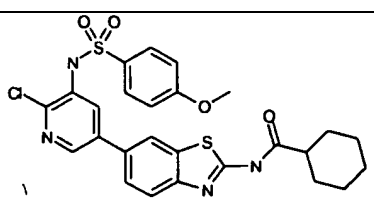
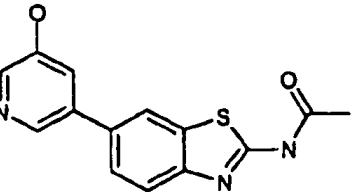
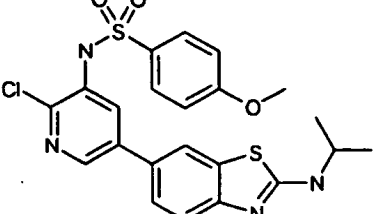
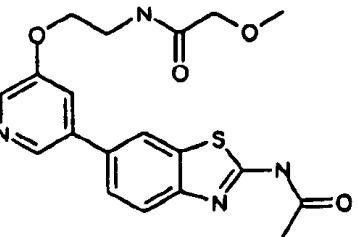
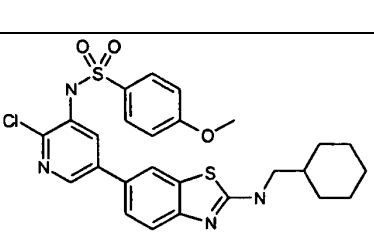
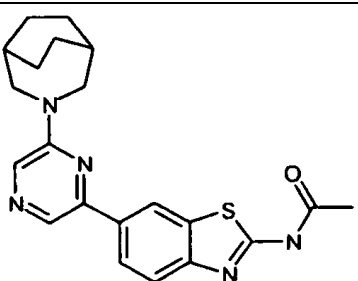
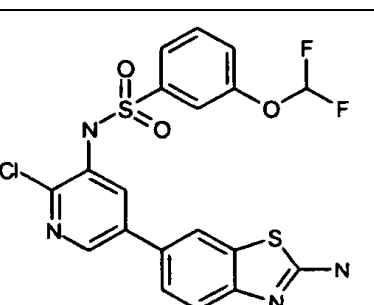
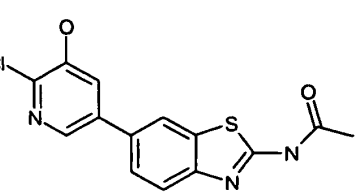
222		226	
223		227	
224		228	
225		229	

230		234	
231		235	
232		235	
233		236	
		237	
		238	

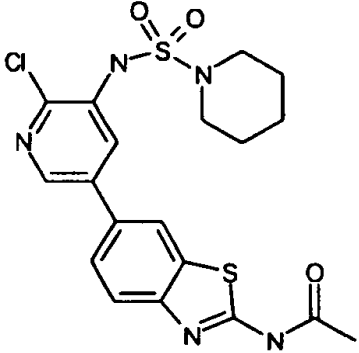
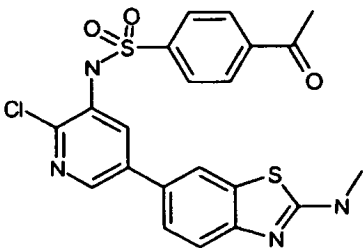
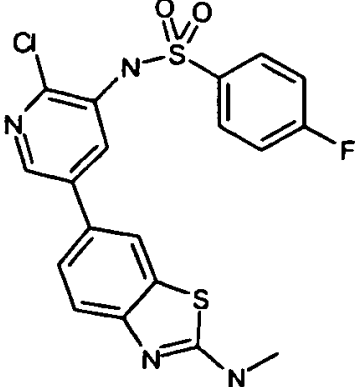
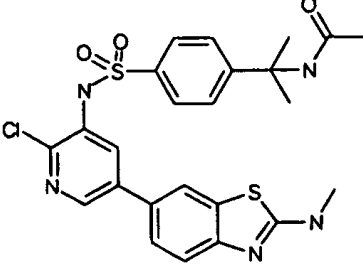
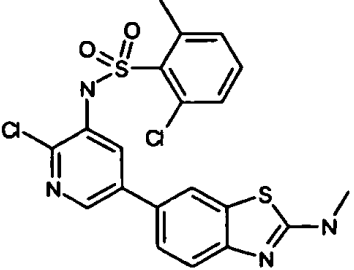
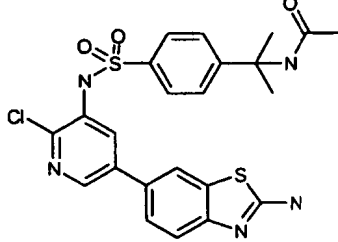
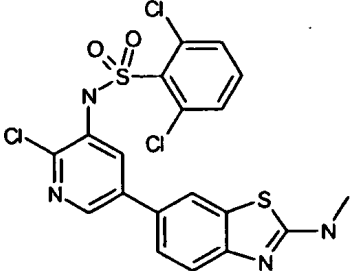
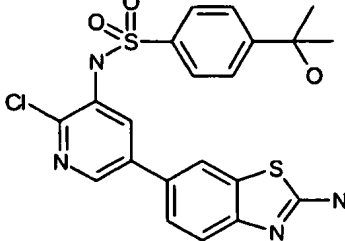
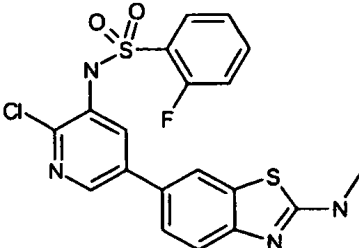
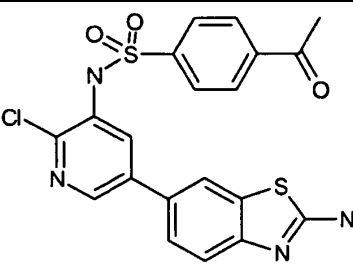
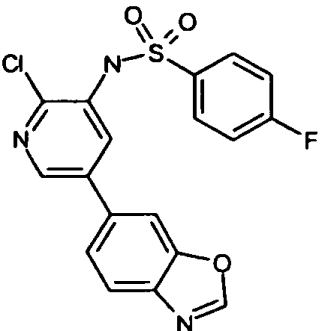
239		254	
240		255	
247		256	
252		257	<p>Enantiómero A</p> 
253		258	<p>Enantiómero B</p>

		263	
259		264	
260		265	
261		266	
262		267	
		268	

269		277	
270		288	
271		289	
272		290	
273		291	
274		292	
275			
276			

293		302	
294		303	
295		304	
296		305	
298		306	
300		307	
301			

308		312	
309		313	
310		314	
311		315	

316		321	
317		322	
318		323	
319		324	
320		325	
		326	

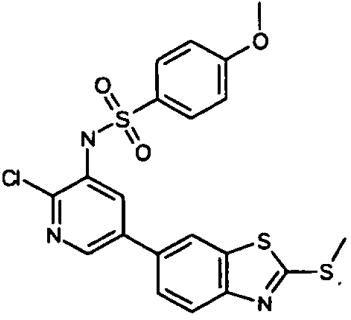
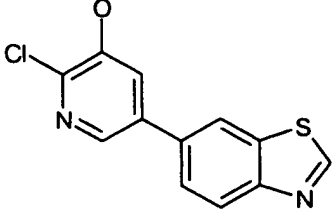
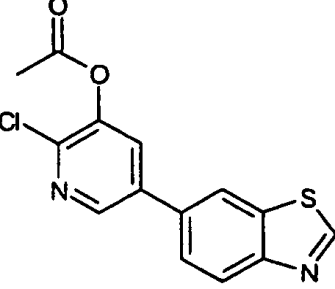
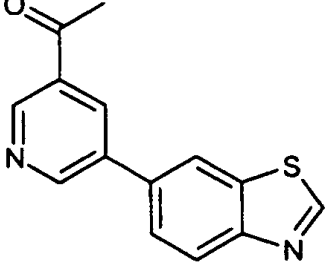
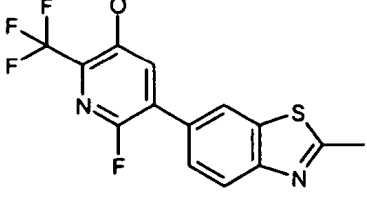
327	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2s1)-c3cc(Cl)c(N(S(=O)(=O)c4ccc(OC)cc4))cn3</chem>
334	 <chem>Oc1cc(Cl)cn(Cc2cc3c(cc2)ncn3)-c1</chem>
335	 <chem>CC(=O)Oc1cc(Cl)cn(Cc2cc3c(cc2)ncn3)-c1</chem>
336	 <chem>CC(=O)c1ccn(Cc2cc3c(cc2)ncn3)-c1</chem>
341	 <chem>Cc1nc2cc(ccc2s1)-c3cc(F)c(C(F)(F)F)c(O)n3</chem>

TABLA I

Ej. n.º	Nombre IUPAC	Método de síntesis	Espectros de Masas m/z Hallado (M+H a menos que se designe lo contrario)	CI ₅₀ de pérdida de ATP en PI3K α	CI ₅₀ de pérdida de ATP en PI3K β	CI ₅₀ de pAKT en HCT 116
1	N-(6-(2-(3-(3-piridinil)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	406	0,2584	3,6065	1,3481
2	N-(6-(2-(3-piridinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	378	0,4520	>40	0,7890
3	N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	377	0,0956	0,2405	3,5141
4	N-(6-(2-(3-fenilpropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	405	0,1508	0,3855	2,3670
5	N-(6-(2-(3-metoxipropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	359	1,0624	>40	
6	N-(6-(2-(1-metiletoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	329	0,2398	2,1405	0,9195
7	N-(6-(2-(2-feniletexi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	391	0,2263	2,6095	>25
8	N-(6-(2-(3-dimetilamino)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	374	11,0975	>40	
9	N-(6-(2-(2-dimetilamino)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	360	6,0739	>40	
10	N-(6-(2-(3-morfolino)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	416	0,1994	11,0241	0,8006
11	N-(6-(2-(2-morfolino)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	402	6,4359	>40	
12	N-(6-(2-((3-fluorobencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	395	0,4268	3,9630	3,9267
13	N-(6-(2-bencil-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	B	361	4,4757	>40	
14	N-(6-(2-(3-fenilpropil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	B	389	2,7528	10,6505	
15	N-(6-(2-(2-feniletil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	B	375	9,1504	6,4721	
16	N-(6-(2-((4-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	409	0,0535	0,1064	0,8251

17	N-(6-(2-(4-piridinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	378	0,5228	11,0661	1,0627
18	N-(6-(2-(2-(3-piridinil)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	392	1,0984	32,1646	
19	N-(6-(2-(bencilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	393	0,0668	0,1844	0,6695
20	N-(6-(2-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	396	0,2655	5,2427	1,9332
21	N-(6-(2-(fenilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	379	0,0781	0,3094	
22	N-(6-(2-(6-quinolinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	428	0,1242	>40	>40
23	N-(6-(2-((2-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	397	0,0623	0,3066	0,3496
24	N-(6-(2-(1H-indol-5-ilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	416	8,0329	8,8640	
25	N-(6-(2-((1-metil-4-piperidinil)metoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	398	10,6517	26,6679	
26	N-(6-(2-((4-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	397	0,1219	0,4071	1,0165
27	N-(6-(2-((4-metoxi-2-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	423	0,0400	0,2008	0,5940
28	N-(6-(2-((2-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	409	0,8094	0,4906	
29	N-(4-((4-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-pirimidinil)sulfanil)fenil)acetamida	C	436	0,3331	2,3953	
30	N-(6-(2-((2-terc-butilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	435	0,9084	1,4219	
31	N-(6-(2-((1-metil-4-piperidinil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	384	2,3778	>40	
32	N-(6-(2-(3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	414	0,6012	>40	
33	N-(6-(2-fenoxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	363	0,4049	5,9731	
34	N-(6-(2-((2-metilfenil)sulfanil)-4-	C	393	0,0427	1,0901	2,1592

	pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida					
35	N-(6-(2-((3-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	393	0,0576	1,0616	3,5842
36	N-(6-(2-((4-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	393	0,0595	0,5537	2,3223
37	N-(6-(2-((2-metilbencil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,1193	4,1244	
38	N-(6-(2-((4-metoxibencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,1260	13,3333	
39	N-(6-(2-((4-fluorobencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	395	0,1087	7,9086	>40
40	N-(6-(2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	421	0,0834	25,1045	1,0484
41	N-(6-(2-((3-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	409	0,1918	0,1262	
42	N-(6-(2-(2,2-dimetilpropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	357	0,5013	43,0401	6,1777
43	N-(6-(2-((1R)-1-feniletoksi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	391	0,1045	0,5169	1,0595
44	N-(6-(2-(3-(4-piridinil)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	406	0,0979	2,7314	0,5766
45	6-(2-((3-fenilpropil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-amina	A	362	1,9652	0,4552	
46	N-(6-(2-((3-metoxipropil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	358	1,2107	20,3689	
47	N-(6-(2-((2-metoxietil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	344	0,6955	18,3596	1,1547
48	6-(2-((2-metoxietil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-amina	A	302	18,0521	>40	
49	N-(6-(2-(bencilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	376	0,4183	1,4506	15,2554
50	N-(6-(2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	317	0,0758	1,1845	1,0534
51	N-(6-(2-metoxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	301	0,5052	>40	0,9518
52	N-(6-(2-(dimetilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-	A	314	2,5836	>40	

	il)acetamida					
53	N-(6-(2-hidroxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	287	7,9795	>40	
54	N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-morfolinil)acetamida	A,C	462	7,3253	>40	
55	N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida	A,C	421	26,6908	7,7465	
56	1-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilurea	A,C	392	0,2538	0,4017	>5
57	N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)propanamida	A,C	391	0,2769	8,8315	
58	N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)benzamida	A,C	439	>40	3,9340	
59	N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~,N~2~-dimetilglicinamida	A,C	420	11,2618	9,7992	
65	N-(6-(6-(fenilsulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		410	0,2212	>40	
66	N-(6-(6-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	428	0,2577	5,6118	2,0195
67	N-(6-(6-((3-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	428	0,3004	3,3465	
68	N-(6-(6-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	440	0,0865	0,6758	0,6639
69	N-(6-(6-((3-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	440	0,0465	0,2843	0,2957
70	N-(6-(6-((2-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	440	0,2854	1,5449	
71	N-(6-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-piridinil)bencenosulfonamida	D	383	3,8315	1,4371	
72	N-(6-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida	D	401	2,2714	1,5964	
73	N-(6-(6-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	E	443	0,0606	0,1492	0,3196
74	N-(6-(6-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	453	0,0329	0,2018	0,0859
75	N-(6-(6-(metil(fenilsulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-	D	439	0,0825	0,3383	0,2211

	il)acetamida					
77	N-(6-(2-(((fenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	426	0,0848	0,5428	2,3493
78	N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	456	0,0155	0,0672	0,4282
79	N-(6-(2-(((3-piridinilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	427	0,0606	0,8493	
80	N-(6-(2-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	444	0,0416	0,4053	3,2175
81	N-(6-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	444	0,0365	0,1030	4,9518
82	N-(6-(2-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	444	0,0773	0,3043	3,9037
83	N-(6-(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	440	0,0343	0,0620	0,4084
84	N-(6-(2-(((4-etilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	454	0,0218	0,0793	0,1744
85	N-(6-(2-(((3-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	456	0,0201	0,0826	0,9172
86	N-(4-((4-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-pirimidinil)sulfamoil)fenil)acetamida	A	483	0,3193	10,2148	
87	N-(6-(2-(((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	486	0,1528	7,1887	
88	N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	470	0,0393	0,0791	0,0688
89	N-(6-(2-(etil((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	484	0,2832	0,4422	0,6916
90	N-(6-(2-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-	F	454	0,0432	0,0488	0,0516

	il)acetamida					
91	N-(6-(2-(metil(fenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	F	440	0,1809	0,2374	0,3099
92	N-(6-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	F	458	0,3015	0,3103	0,8884
93	N-(6-(2-(metil((3-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	F	454	0,1022	0,1740	0,2184
97	N-(6-(2-(((4-fluorofenil)sulfonil)-1,3-tiazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	434	17,2852	27,9945	
98	N-(2-oxo-2,3-dihidro-4,6'-bi-1,3-benzotiazol-2'-il)acetamida	H	342	3,1421	10,0390	
99	N-(6-(1H-indazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	H	309	0,2882	>40	
100	N-(6-(2-(((1-metil-1-feniletil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	404	0,0659	0,5948	0,6978
101	N-(6-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	300	4,1879	9,9933	
102	N-(6-(2-(3-hidroxiopoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	345	0,6639	>40	
103	N-(6-(2-(4-hidroxiubutoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	359	0,7267	>40	
104	N-(6-(2-(2-hidroxi-etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	331	0,5399	>40	
105	N-(6-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	305	1,6974	8,2701	
106	N-(6-(2-(((4-metilbencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	391	0,2197	1,2438	2,5314
107	N-(6-(2-(((3-metilbencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	391	0,1814	0,8363	1,2091
108	N-(6-(2-(((3-metoxibencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,0967	0,2924	0,6820
109	N-(6-(2-(((3-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	397	0,1994	0,1197	1,8370
110	N-(6-(6-metil-5-((fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-	I	439	0,0038	0,0106	0,0314

	1,3-benzotiazol-2-il)acetamida					
111	N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonyl)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	I	457	0,0041	0,0131	0,0255
112	N-(6-(5-(((2-fluorofenil)sulfonyl)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	I	457	0,0055	0,0091	0,0169
113	N-(6-(6-metil-5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	I	507	0,0064	0,0130	0,0067
114	N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonyl)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	I	495	0,0070	0,0089	0,0144
115	N-(6-(5-(((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonyl)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	I	505	0,0071	0,0150	0,0307
116	N-(6-(5-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	I	469	0,0075	0,0120	0,0093
117	N-(4-fluoro-6-(5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	J	511	0,0077	0,0558	0,3014
118	N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	456	0,0084	0,0179	0,1474
119	N-(6-(5-(((4-acetilfenil)sulfonyl)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	O	501	0,0123	0,0135	0,0345
120	N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonyl)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	441	0,0164	1,0656	0,3315
121	N-(6-(6-(((2-fluorofenil)sulfonyl)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	D	429	0,0191	0,4956	0,1897
122	N-(6-(2-(((2,4-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,0196	0,2605	
123	N-(6-(2-(((2,5-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,0235	0,5373	
124	N-(6-(5-(dimetilamino)-6-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	L	343	0,0247	0,0908	0,0666

125	N-(6-(2-((2-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	413	0,0254	0,4251	0,5484
126	N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	470	0,0271	0,3213	0,0806
127	N-(6-(6-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	454	0,0278	0,0316	0,0581
128	N-(6-(2-((3,4-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,0339	0,5221	
129	N-(6-(2-((2,6-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,0383	0,4773	0,9783
130	N-(6-(6-((2-fluorofenil)sulfanil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	397	0,0390	0,0650	0,4421
131	N-(4-fluoro-6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	J, A, C	474	0,0413	0,1263	1,7996
132	N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	K	361	0,0414	0,3790	0,3155
133	N-(6-(6-((4-metoxifenil)sulfanil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	409	0,0415	0,0754	1,2345
134	N-(6-(2-((2-bromofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	457	0,0470	0,6684	1,2248
135	N-(6-(6-(benciloxi)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	377	0,0542	0,2187	1,9708
136	N-(5-(3-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)fenil)[1,3]ti azolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida	N	439	0,0586	0,1993	0,1724
137	N-(4-fluoro-6-(6-((2-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	J, D	446	0,0650	1,1385	0,9014
138	N-(6-(2-((4-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	413	0,0699	2,8818	
139	N-(6-(2-((4-bromofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	457	0,0807	1,0530	
140	N-(6-(2-((3-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	413	0,0836	0,1343	

141	N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(2-piridinil)acetamida	K	438	0,0954	0,8458	0,8497
142	N-(6-(5-amino-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	I	299	0,1109	>40	
143	N-(4-fluoro-6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	J, A, C	488	0,1114	0,1086	0,3279
144	N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida	K	391	0,0117	1,5749	0,7226
145	N-(6-(6-metoxi-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	L	357	0,1137	0,4236	0,8510
146	N-(5-(3-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)fenil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida	N	455	0,1169	0,3587	0,3731
147	N-(6-(6-(metilamino)-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	M	356	0,1491	5,6756	0,4395
148	N-(4-fluoro-6-(6-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	J, D	458	0,1514	1,3565	0,8808
149	N-(6-(2-(((3,5-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	407	0,1858	0,3873	
150	N-(6-(6-cloro-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	A	305	0,1859	0,9025	0,5032
151	N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-((2S)-tetrahidro-2-furanil)acetamida	K	431	0,2297	1,6186	>5
152	N-(6-(5-amino-6-(metilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	M	314	0,2750	0,8642	
153	N-(6-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	L	428	0,2839	1,8394	
154	N-(6-(2-((2-(1-metiletil)fenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	421	0,3760	1,2071	
155	6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina	K	319	0,5094	1,1532	1,9940
156	N-(5-(3-aminofenil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida	N	285	0,6415	13,3333	
157	N-(6-(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	M	354	0,6638	>40	
158	N-(6-(2-((2,5-dimetoxifenil)sulfanil)-	C	439	0,8312	0,4260	

	4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida					
159	N-(6-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	L	414	0,9144	3,7396	
160	N-(6-(2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	C	356	2,7424	18,8718	
161	N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-idroxi-1-metiletil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	O	517	0,0137	0,0446	0,0041
162	N-(6-(6-cloro-5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		477	0,0049	0,0073	0,0104
163	N-(6-(6-cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		489	0,0030	0,0038	0,0038
171	N-(6-(6-cloro-5-(ciclohexilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	465	0,0032	0,0263	0,0433
172	N-(6-(6-cloro-5-(3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	527	0,0063	0,0069	0,0070
173	N-(6-(5-(3-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	515	0,0061	0,0069	0,0051
174	N-(6-(6-cloro-5-(((4-idroxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	475	0,0072	0,0123	0,0155
175	N-(6-(6-cloro-5-(((3,5-diclorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	527	0,0032	0,0054	0,0017
176	N-(6-(6-cloro-5-(((3,5-difluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	495	0,0103	0,0124	0,0182
177	N-(6-(6-cloro-5-((propilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	425	0,0154	0,0349	0,0363
178	N-(6-(5-((butilsulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	439	0,0106	0,0199	0,0156
179	N-(6-(6-cloro-5-(((1-metiletil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	P	425	0,0127	0,0307	0,0294

180	N-(6-(6-cloro-5-(((4-clorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	493	0,0049	0,0087	0,0126
181	N-(6-(6-cloro-5-((fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	459	0,0127	0,0145	0,0104
182	N-(6-(6-cloro-5-(((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	525	0,0060	0,0060	0,0249
183	N-(6-(6-cloro-5-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	477	0,0066	0,0104	0,0169
184	N-(6-(6-cloro-5-(((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	525	0,0072	0,0122	0,0065
185	N-(6-(6-cloro-5-(((3-clorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	493	0,0060	0,0081	0,0059
186	N-(6-(6-cloro-5-((2-tiofenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	465	0,0066	0,0143	0,0156
187	N-(6-(6-cloro-5-((3-tiofenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	465	0,0211	0,0421	0,0374
188	N-(6-(5-((bencilsulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	473	0,0069	0,0254	0,1096
189	N-(6-(6-cloro-5-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	473	0,0064	0,0077	0,0039
190	N-(6-(6-cloro-5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	527	0,0049	0,0074	0,0115
191	N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	515	0,0036	0,0042	0,0026
192	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	Q	435	0,0048	0,0116	0,1510
193	N-(6-(6-cloro-5-(((5-cloro-2-tiofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	Q	499	0,0068	0,0096	0,0168
194	N-(6-(5-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-	R	439	0,0098	0,0255	0,0276

	il)acetamida					
195	N-(6-(5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	455	0,0078	0,0217	0,0328
196	N-(6-(5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	493	0,0067	0,0157	0,1227
197	N-(6-(5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	493	0,0094	0,0119	0,0798
198	N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	443	0,0053	0,0147	0,0404
199	N-(6-(5-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	443	0,0038	0,0103	0,0750
200	N-(6-(5-(((3,4-diclorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	493	0,0056	0,0098	0,0357
201	N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	481	0,0065	0,0111	0,1169
202	N-(6-(5-((fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	R	425	0,0056	0,0317	0,2712
203	N-(6-(2-(((4-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		458	0,3235	0,9297	
204	N-(6-(2-(metil(6-quinolinilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		491	0,3541	0,4043	
205	N-(6-(2-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		496	0,0295	0,0872	0,0576
206	N-(6-(2-(metil(2-tiofenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		446	0,1766	0,1937	0,3812
207	N-(6-(2-(metil(1-naftalenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		490	0,1256	0,2209	
208	N-(6-(2-(((5-isoquinolinilsulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-		491	0,4617	0,7427	

	il)acetamida					
209	N-(6-(2-(metil(3-tiofenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	446	0,1849	0,8547		
210	N-(6-(2-(((3,4-dimetilfenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	468	0,0147	0,0391	0,0593	
211	N-(6-(2-(metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	444	0,9289	3,9338		
212	N-(6-(2-(((2,4-dimetilfenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	468	0,0722	0,0603	0,2371	
213	N-(6-(2-(metil((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	508	0,0913	0,1191	0,0928	
214	N-(6-(2-(metil(2-naftalenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	490	0,0740	0,0862	0,2559	
215	N-(6-(2-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	453	0,4377	0,4502		
216	N-(6-(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	439	0,0351	0,1196	0,0794	
217	N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	455	0,0671	0,1170	0,0711	
218	N-(6-(5-(metil((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	507	1,0525	8,2691		
219	N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	457	0,3754	2,9314		
220	N-(6-(5-(((4-clorofenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	473	0,5392	3,3292		
221	N-(6-(5-(((3,4-diclorofenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	507	0,0792	2,1006	0,3196	
222	N-(6-(5-(((3,4-difluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-	475	0,3769	2,8928	2,1816	

	3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida					
223	N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonyl)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	495	0,0535	3,8168	0,4172	
224	N-(6-(5-(metil(fenilsulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	439	0,1110	1,4878	0,1447	
225	N-(6-(6-(metil((3-metilfenil)sulfonyl)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	453	0,0647	0,2940	0,2440	
226	N-(6-(6-(((2-fluorofenil)sulfonyl)(metil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	457	0,1607	0,5763		
227	N-(6-(6-(terc-butilamino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	342			0,3625	
228	N-(5-(5-(((4-fluorofenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida	444	0,0075	0,0559	0,0549	
229	N-(6-(5-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	397	1,0762	14,9687		
230	N-(6-(5-(2-(4-morfolinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	399	2,7949	19,2630		
231	N-(6-(5-(1-metil-2-(4-morfolinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	413	0,6372	15,6950		
232	N-(6-(5-(2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	399	0,8368	7,4432		
233	N-(6-(5-(2-(1-piperidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	397	4,1402	11,9127		
234	N-(6-(5-(2-(1-azepanil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	411	2,4881	9,9827		
235	N-(6-(6-cloro-5-(tetrahydro-3-furaniloxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	390	0,1687	2,8709		
235	N-(6-(6-cloro-5-(1-metiletoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	362	0,0441	0,4722	0,4523	
236	N-(6-(6-cloro-5-((3S)-tetrahydro-3-furaniloxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	390	0,1501	1,3706	0,8283	

237	N-(6-(6-bromo-5-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		378	8,3725	13,3333	>5
238	N-(6-(6-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		322	0,2505	13,3333	1,4933
239	N-(6-(6-cloro-5-etoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		348	0,0538	3,7911	2,9577
240	N-(6-(6-cloro-5-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		344	0,1551	1,2751	0,6430
247	N-(6-(6-cloro-5-(difluorometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		370	0,0195	0,2435	0,0939
252	N-(6-(5-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		425	2,9205	45,0081	
253	N-(6-(5-(2-(3-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		411	1,5392	45,5773	
254	N-(6-(5-(2-(3,3-difluoro-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		433	1,1798	24,1262	
255	N-(6-(5-(2-(3-fluoro-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		415	0,7935	>40	
256	N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		541 (M+K)	0,0052	0,0073	0,0099
257	N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero A)		503	0,0062	0,0072	0,0083
258	N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero B)		503	0,0076	0,0114	0,0488
259	N-(6-(5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		469	0,0121	0,0322	0,3883
260	N-(6-(3-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)fenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		454	0,0948	0,4134	
261	N-(6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		370	0,8998	13,0507	1,7007
262	N-(6-(2-((2R)-2-(2-metilfenil)-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		430	1,5605	0,7775	
263	N-(6-(2-(1-piperidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		354	1,9379	>40	

264	N-(6-(2-(2-piridinilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		363	2,4878	>40	
265	N-(6-(2-(1-piperidinilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		369	2,5981	40,7889	
266	N-(6-(2-((2R)-2-fenil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		416	2,6177	1,6099	
267	N-(6-(6-ciano-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		478 (M-H)	0,0145	0,0209	1,4341
268	N-(6-(5-amino-6-ciano-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		308 (M-H)	0,2413	17,0134	0,8418
269	N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		347	0,0199	0,2211	0,0567
270	(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo		425	0,0346	2,4595	>5
271	N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida		377	0,0515	1,2339	0,3124
272	N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenoxiacetamida		439	0,0589	1,4503	>5
273	1-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-(4-morfolinil)etil)urea		461	0,1149	2,0740	
274	6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina		305	0,1912	0,6126	0,9854
275	N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~,N~2-dimetilglicinamida		390	0,3108	2,9043	0,6162
276	N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)metanosulfonamida		383	1,7228	29,9441	
277	(5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)imidodicarbonato de di-terc-butilo		519	2,1872	4,8013	
288	N-(6-(5-(cianometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		325	0,0833	0,4635	0,2355
289	N-(6-(5-fluoro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		288	0,0963	3,2089	0,4496
290	N-(6-(6-cloro-5-(1-cianoetoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		373	0,1109	0,7469	

291	N-(6-(2-cloro-5-(1-cianoetoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		373	0,9834	3,7894	
292	N-(6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		408	0,1643	2,0750	
293	N-(6-(5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		442	0,2114	>40	
294	N-(6-(5-(((2R)-5-oxo-2-pirrolidinil)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		383			>5
295	N-(6-(5-((1-aminociclopropil)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		355			
296	N-(6-(5-hidroxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		286			0,4184
298	N-(2-((5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)oxi)etil)-2-metoxiacetamida		401			1,8278
300	N-(6-(6-(3-azabicyclo[322]non-3-il)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		394			8,9411
301	N-(6-(6-cloro-5-hidroxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		320	0,0050	0,0941	0,1001
302	N-(6-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida		354	0,0085	0,1592	0,1570
303	acetato de 5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinilo		362	0,0020	0,0122	0,0017
304	N-(6-(6-cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida		557	0,0163	0,0292	
305	N-(2-cloro-5-(2-((1-metiletil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida		489	0,0589	0,2241	
306	N-(2-cloro-5-(2-((ciclohexilmetil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida		543	0,1039	0,4114	
307	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida		483	0,0067	0,0173	0,1152
308	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida		519	0,0026	0,0106	0,5006
309	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-cloro-4-		469	0,0149	0,0368	0,4959

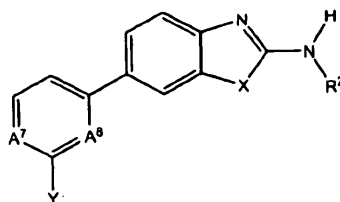
	fluorobencenosulfonamida					
310	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida	485	0,0076	0,0174	0,4021	
311	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2,4-difluorobencenosulfonamida	453	0,0171	0,0491	0,2222	
312	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida	449	0,0060	0,0249	0,3483	
313	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida	469	0,0136	0,0279	0,4240	
314	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida	485	0,0025	0,0127	0,2050	
315	6-(5-(terc-butilamino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina	333	0,9649	2,9385		
316	N-(6-(6-cloro-5-((1-piperidinilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida	466	0,0103	0,0358	0,0070	
317	N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	449	0,0086	0,0302	0,2457	
318	2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-6-metilbencenosulfonamida	479	0,0112	0,0423	0,3288	
319	2,6-dicloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)bencenosulfonamida	499	0,0092	0,0365	0,4744	
320	N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida	449	0,0146	0,0618	0,4478	
321	4-acetil-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)bencenosulfonamida	473	0,0120	0,0222	0,6724	
322	N-(1-(4-((2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)sulfamoil)fenil)-1-metiletil)acetamida	530	0,0108	0,0254	0,5575	
323	N-(1-(4-((5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)sulfamoil)fenil)-1-metiletil)acetamida	516	0,0196	0,0332	0,9152	
324	N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencenosulfonamida	475	0,0109	0,0171	0,1512	
325	4-acetil-N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-	459	0,0180	0,0206	0,4679	

	piridinil)bencenosulfonamida					
326	N-(5-(1,3-benzoxazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida	404	0,0223	0,0345	>5	
327	N-(2-cloro-5-(2-(metilsulfanil)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida	478	0,2225	0,3843		
334	5-(1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinol	263	0,1164	1,3488		
335	acetato de 5-(1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinilo	305	0,0156	0,1127	0,0440	
336	1-(5-(1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)etanona	255	2,5523	13,2740		
341	6-fluoro-5-(2-metil-1,3-benzotiazol-6-il)-2-(trifluorometil)-3-piridinol	329	21,7768	>40		

Se han empleado diversos métodos experimentales para sintetizar compuestos de la presente invención, como se describe más generalmente en los esquemas 1, 2, 3 anteriores, y se describe adicionalmente en más detalle mediante los ejemplos representativos. En la tabla 1, si no están presentes los datos para un ensayo particular, los datos no estaban disponibles.

- 5 Los siguientes compuestos en tablas 2-6 son ejemplos representativos adicionales de compuestos de la presente invención que pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los descritos en el presente documento.

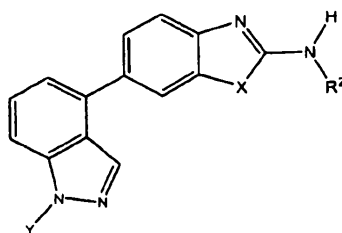
Tabla 2



R ²	A ⁷	A ⁸	X	Y
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(3-CF ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(3-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	N	N	S	-NHSO ₂ -(3-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-NHSO ₂ -(2-F-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-NHSO ₂ -(3-F-fenilo)
-C(O)C ₃ H ₇	CH	N	S	-NHSO ₂ -(4-C ₂ H ₅ -fenilo)
-CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(4-CH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(4-F-fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(3-CF ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(3-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	N	N	S	-SO ₂ -(3-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)

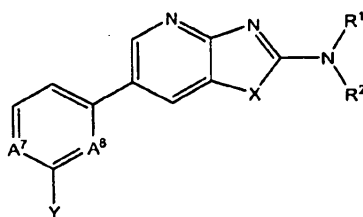
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(2-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-SO ₂ -(2-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)C ₃ H ₇	CH	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(3,5-diF-fenilo)
-CH ₃	N	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(3,4-diF-fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ -(3-OEt-fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(3,5-diF-fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(2,4-diOCH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHC(O)-(3-CF ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHC(O)-(3-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	N	N	S	-NHC(O)-(3-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-C(O)NH-(2-CF ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-C(O)NH-(2-F-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-C(O)NH-(3-F-fenilo)

Tabla 3



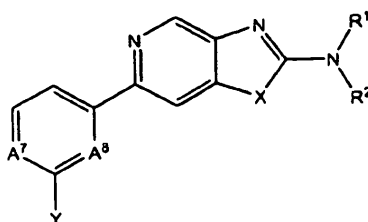
R ²	X	R ⁶
-C(O)CH ₃	S	-SO ₂ -(3-CF ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	S	-SO ₂ -(3-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	S	-SO ₂ -(3-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	S	-CH ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	S	-C(CH ₃) ₂ -(2-F-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	S	-CH ₂ -(3-F-fenilo)
-C(O)C ₃ H ₇	S	-CH ₂ -(4-C ₂ H ₅ -fenilo)
-CH ₃	S	-CH ₂ -(4-CH ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	S	-SO ₂ -(3-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	S	-SO ₂ -(2-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	S	-C(CH ₃) ₂ -(2-OH-fenilo)
-C(O)CH ₃	S	-SO ₂ -(3-OCF ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	S	-SO ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)

Tabla 5



R ²	A ⁷	A ⁸	X	Y
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-NHSO ₂ -(2-F-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-NHSO ₂ -(3-F-fenilo)
-C(O)C ₃ H ₇	CH	N	S	-NHSO ₂ -(4-C ₂ H ₅ -fenilo)
-CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(4-CH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(4-F-fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(3-CF ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(3-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	N	N	S	-SO ₂ -(3-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(2-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-SO ₂ -(2-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)C ₃ H ₇	CH	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(3,5-diF-fenilo)
-CH ₃	N	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(3,4-diF-fenilo)

Tabla 6



R ²	A ⁷	A ⁸	X	Y
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-NHSO ₂ -(2-F-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N-	S	-NHSO ₂ -(3-F-fenilo)
-C(O)C ₃ H ₇	CH	N	S	-NHSO ₂ -(4-C ₂ H ₅ -fenilo)
-CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(4-CH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-NHSO ₂ -(4-F-fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(3-CF ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(3-Cl-fenilo)

-C(O)C ₂ H ₅	N	N	S	-SO ₂ (3-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)CH ₃	N	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(2-CF ₃ -fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(2-Cl-fenilo)
-C(O)C ₂ H ₅	CH	N-	S	-SO ₂ -(2-OCH ₃ -fenilo)
-C(O)C ₃ H ₇	CH	N	S	-SO ₂ CH ₂ -(3,5-diF-fenilo)
-CH ₃	N	N	S	-SO ₂ C(CH ₃) ₂ -(3,4-diF-fenilo)

Tal como puede apreciar el experto, los esquemas de síntesis y ejemplos representativos anteriores no pretenden comprender una lista exhaustiva de todos los medios mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos descritos y reivindicados en esta solicitud. Resultarán evidentes métodos adicionales para los expertos habituales en la técnica. Adicionalmente, las diversas etapas de síntesis descritas anteriormente pueden realizarse en una secuencia alternativa o en un orden diferente para dar los compuestos deseados.

Por ejemplo, en estos procedimientos, las etapas pueden estar precedidas, o seguidas, por etapas de protección/desprotección adicionales según sea necesario. Particularmente, si uno o más grupos funcionales, por ejemplo grupos carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, están o necesitan protegerse en la preparación de los compuestos de la invención, porque no están destinados a tomar parte en una reacción o transformación química específica, pueden usarse diversos grupos protectores convencionales conocidos. Por ejemplo, pueden usarse grupos protectores utilizados normalmente en la síntesis de compuestos naturales y sintéticos, incluyendo péptidos, ácidos nucleicos, derivados de los mismos y azúcares, que tienen múltiples centros reactivos, centros quirales y otros sitios potencialmente susceptibles a los reactivos y/o condiciones de reacción.

Los grupos protectores pueden estar ya presentes en precursores y deben proteger los grupos funcionales referidos frente a reacciones secundarias no deseadas, tales como acilaciones, eterificaciones, esterificaciones, oxidaciones, solvólisis y reacciones similares. Es una característica de los grupos protectores que se prestan fácilmente, es decir sin reacciones secundarias no deseadas, a la eliminación, normalmente lograda mediante solvólisis, reducción, fotólisis u otros métodos de eliminación. Además debe apreciarse que los grupos protectores no deben estar presentes en los productos finales. Un experto habitual en la técnica sabe, o puede establecer, qué grupos protectores son adecuados con las reacciones descritas en el presente documento. Se conocen en la técnica transformaciones de química de síntesis y metodologías con grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos inhibidores descritos en el presente documento e incluyen, por ejemplo, tales como las descritas en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley and Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); A. Katritzky y A. Pozharski, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ª edición (2001); M. Bodanszky, A. Bodanszky, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg (1984); J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2ª edición, Wiley-VCH, (1997); y L. Paquette, editor, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Pueden prepararse sales de un compuesto de la invención que tiene un grupo formador de sal de manera convencional o de manera conocida para los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden obtenerse sales de adición de ácido de compuestos de la invención mediante tratamiento con un ácido o con un reactivo de intercambio aniónico adecuado. También puede convertirse una sal con dos moléculas de ácido (por ejemplo, un dihalogenuro) en una sal con una molécula de ácido por compuesto (por ejemplo, un monohalogenuro); esto puede hacerse calentando hasta obtener una masa fundida, o por ejemplo calentando como un sólido a alto vacío a temperatura elevada, por ejemplo de desde 50°C hasta 170°C, expulsándose una molécula del ácido por molécula del compuesto.

Las sales de ácido pueden convertirse habitualmente en compuestos de base libre, por ejemplo tratando la sal con agentes básicos adecuados, por ejemplo con carbonatos de metales alcalinos, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, normalmente carbonato de potasio o hidróxido de sodio. Se describen en el presente documento formas de sal a modo de ejemplo y su preparación en la sección de Definiciones de la solicitud.

Se conocen en la técnica métodos de purificación e incluyen, por ejemplo, cristalización, cromatografía (en fase líquida y gaseosa, y similares), extracción, destilación, trituración, HPLC de fase inversa y similares. Se conocen en la técnica condiciones de reacciones tales como temperatura, duración, presión y atmósfera (gas inerte, ambiente) y pueden ajustarse según sea apropiado para la reacción.

La invención ilustra adicionalmente compuestos "intermedios", incluyendo estructuras producidas a partir de los procedimientos de síntesis descritos, ya estén aislados o no, antes de obtener el compuesto deseado finalmente.

Las estructuras que resultan de llevar a cabo etapas desde un material de partida transitorio, estructuras que resultan de la divergencia del/de los método(s) descrito(s) a cualquier fase y estructuras que forman materiales de partida en las condiciones de reacción son todos "productos intermedios" incluidos en la invención. Además, las estructuras producidas usando materiales de partida en forma de una sal o derivado reactivo, o producidas mediante un compuesto que puede obtenerse por medio del procedimiento según la invención y estructuras que resultan de procesar los compuestos de la invención *in situ* están también dentro del alcance de la invención.

Nuevos materiales de partida y/o productos intermedios, así como procedimientos para la preparación de los mismos, son de igual modo el objeto de esta invención. En realizaciones seleccionadas, se usan tales materiales de partida y condiciones de reacción así seleccionadas como para obtener el/los compuesto(s) deseado(s).

Los materiales de partida de la invención, o bien se conocen, o bien están disponibles comercialmente o bien pueden sintetizarse en analogía con o según los métodos que se conocen en la técnica. Muchos materiales de partida pueden prepararse según procedimientos conocidos y, en particular, pueden prepararse usando procedimientos descritos en los ejemplos. En la síntesis de materiales de partida, pueden protegerse grupos funcionales con grupos protectores adecuados cuando sea necesario. Se describieron anteriormente grupos protectores, su introducción y eliminación.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar, en general, uno o más átomos de carbono asimétricos y, por tanto, pueden existir en forma de isómeros ópticos así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas según procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas, mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activo. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico y canforsulfónico y luego separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguido por liberación de las bases ópticamente activas de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de manera óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Todavía otro método disponible implica la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes haciendo reaccionar compuestos de la invención con un ácido ópticamente puro en una forma activada o un isocianato ópticamente puro. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse mediante medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y luego hidrolizarse para suministrar el compuesto enantioméricamente puro. Los compuestos ópticamente activos de la invención pueden obtenerse asimismo usando materiales de partida ópticamente activos. Estos isómeros pueden estar en forma de un ácido libre, una base libre, un éster o una sal. Todas las formas isoméricas de compuestos de este tipo están incluidas expresamente en la presente invención.

Los compuestos de esta invención también pueden estar representados en múltiples formas tautoméricas. Los compuestos también pueden producirse en formas isoméricas con dobles enlaces E o Z o cis o trans. La invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento.

Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en el presente documento están incluidas expresamente en la presente invención.

Los sustituyentes en restos de anillo (por ejemplo, fenilo, tienilo, etc.) pueden unirse a átomos específicos, mediante lo cual pretenden estar fijados a ese átomo, o pueden dibujarse sin unirse a un átomo específico, mediante lo cual pretenden estar unidos a cualquier átomo disponible que no esté sustituido ya por un átomo distinto de H (hidrógeno). Para mayor claridad, los sustituyentes pueden unirse al mismo átomo de carbono o nitrógeno. Por ejemplo, se contemplan en el presente documento sustituyentes gem-dialquilo.

Los expertos en la técnica reconocerán que las estructuras y los nombres de compuestos contenidos en el presente documento pueden basarse en un tautómero particular de un compuesto. Aunque puede usarse el nombre o la estructura sólo para un tautómero particular, se entiende que todos los tautómeros están abarcados por la presente invención, a menos que se indique lo contrario.

También se pretende que la presente invención abarque compuestos que se sintetizan *in vitro* usando técnicas de laboratorio, tales como aquellas bien conocidas por los químicos de síntesis; o que se sintetizan usando técnicas *in vivo*, tales como a través de metabolismo, fermentación, digestión y similares. También se contempla que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando una combinación de técnicas *in vitro* e *in vivo*.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl .

Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Determinados compuestos marcados isotópicamente de

la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritiados, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una gran estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosificación y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Pueden prepararse generalmente compuestos marcados isotópicamente de esta invención sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención pueden confirmarse mediante varios ensayos. Los siguientes ensayos se han llevado a cabo con los compuestos según la invención. Se encontró que los compuestos de la invención inhibían la actividad de uno o más miembros de familia de las enzimas PI3 cinasas.

Evaluación biológica

Los siguientes ensayos pueden emplearse para determinar el grado de actividad de compuestos individuales como inhibidores de PI3 cinasas. Los compuestos descritos en el presente documento se han sometido a prueba en uno o más de estos ensayos y han mostrado actividad demostrando y confirmando de ese modo la utilidad de los compuestos de la invención como inhibidores de PI3 cinasas y en la profilaxis y el tratamiento de enfermedades mediadas por PI3 cinasas, incluyendo, sin limitación, trastornos de proliferación celular y de supervivencia celular y cáncer.

Expresión recombinante de enzimas PI3K

Se coexpresaron subunidades p110 de longitud completa de PI3K α , β y δ , marcadas en el extremo N-terminal con cola de poliHis, con p85 en vectores de expresión de vaculovirus en células de insecto sf9. Se purificaron heterodímeros P110/p85 mediante cromatografía con Ni-NTA, Q-HP y Superdex-100 de manera secuencial. Se almacenaron las isozimas α , β y δ purificadas a -20°C en Tris 20 mM, pH 8, NaCl 0,2 M, glicerol al 50%, DTT 5 mM, colato de Na 2 mM. Se expresó PI3K γ truncada, residuos 114-1102, marcada en el extremo N-terminal con cola de poliHis, con baculovirus en células de insecto Hi5. Se purificó la isozima γ mediante cromatografía con Ni-NTA, Q-HP y Superdex-200 de manera secuencial. Se almacenó la isozima γ congelada a -80°C en NaH_2PO_4 , pH 8, NaCl 0,2 M, etilenglicol al 1%, β -mercaptoetanol 2 mM.

	Alfa	Beta	Delta	Gamma
Tris 50 mM	pH 8	pH 7,5	pH 7,5	pH 8
MgCl ₂	15 mM	10 mM	10 mM	15 mM
Colato de Na	2 mM	1 mM	0,5 mM	2 mM
DTT	2 mM	1 mM	1 mM	2 mM
ATP	1 uM	0,5 uM	0,5 uM	1 uM
PIP2	ninguno	2,5 uM	2,5 uM	ninguno
tiempo	1 h	2 h	2 h	1 h
[Enzima]	15 nM	40 nM	15 nM	50 nM

Ensayos de enzimas PI3 cinasas *in vitro*

Se realizaron ensayos de enzimas PI3K (alfa, beta, delta y gamma) en 25 μl con las concentraciones finales anteriores de componentes en placas de polipropileno blancas (n.º de catálogo de Costar 3355). Se obtuvo fosfoaceptor de fosfatidil-inositol, PtdIns(4,5)P₂ (por ej. P4508) de Echelon Biosciences. La actividad ATPasa de las isozimas alfa y gamma no se estimuló mucho por PtdIns(4,5)P₂ en estas condiciones y se omitió por tanto del ensayo de estas isozimas. Se disolvieron los compuestos de prueba en DMSO y se diluyeron con diluciones en serie de tres veces. Se añadió el compuesto en DMSO (1 μl) por pocillo de prueba y se determinó la inhibición en relación con reacciones que no contenían compuesto, con y sin enzima. Tras la incubación del ensayo a TA, se detuvo la reacción y se determinó el ATP residual mediante la adición de un volumen igual de un kit de bioluminiscencia de ATP comercial (EasyLite de Perkin Elmer) según las instrucciones del fabricante, y se detectó usando un luminómetro Analyst GT.

Se proporcionan en la tabla I los datos de actividad para los compuestos a modo de ejemplo sometidos a prueba en los ensayos de las enzimas PI3K alfa y beta.

Ensayo de Ser473 de fosfo-AKT basado en células

Este ensayo determina la capacidad de compuestos de prueba para inhibir la fosforilación de la serina 473 en Akt usando un inmunoensayo de tipo sándwich basado en MSD (*Meso Scale Detection*, (detección a escala media), n.º de catálogo N411CAB-1). Se hicieron crecer rutinariamente líneas celulares de carcinoma de colon humano HCT 116 en medio de crecimiento de McCoy 5A (GIBCO, n.º de catálogo 16600) que contenía FBS al 10% (GIBCO, n.º de catálogo 10099-141) y penicilina-estreptomina-glutamina X1 (GIBCO, n.º de catálogo 10378-016). Antes del ensayo se desprendieron células del matraz de cultivo con tripsina y se resuspendieron en medios completos para dar una concentración final de $1,6 \times 10^5$ células por ml. Se sembraron alícuotas (100 μ l) de la suspensión de células HCT116 en cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 96 pocillos (Corning Incorporated COSTAR, n.º de catálogo 3595) para dar una densidad final de 16.000 células por pocillo. Se incubaron entonces las células durante la noche a 37°C.

Al siguiente día se trataron las células con compuestos de prueba diluidos en serie y se incubaron durante 2 horas a 37°C. Se reemplazaron los medios de cultivo sobre las células HCT 116 por 189 μ l de medios de McCoy, complementados con BSA al 0,1% (ICN Biomedicals, Inc., n.º de catálogo 160069). Se prepararon compuestos de prueba como disoluciones madre o bien 10 mM o bien 0,5 mM en DMSO, y se diluyeron en serie 3 veces en una curva de dosis-respuesta de 10 puntos para dar concentraciones finales que fueron 200 veces mayores que la concentración de prueba final deseada. Se transfirieron alícuotas (1 μ l) de compuestos de prueba diluidos en serie a placas de cultivo tisular de 96 pocillos que contenían las células HCT 116. Como control de respuesta mínima, cada placa contenía pocillos que tenían una concentración final de 2,5 μ M de un potente inhibidor de PI3K que se había mostrado previamente que inhibía completamente la fosforilación de Akt a esta concentración de prueba. Como control de respuesta máximo, los pocillos contenían DMSO al 0,5% en lugar del compuesto de prueba. Se mezclaron las placas a 700 rpm durante 2 min. para garantizar una distribución uniforme del compuesto de prueba y se incubaron durante 2 horas a 37°C. Se estimularon entonces las células con factor de crecimiento similar a insulina 1 (Sigma, n.º de producto 13769) a una concentración final de 100 ng/ml durante 15 minutos a 37°C. Se eliminó entonces el medio y se trataron las células con 80 μ l de tampón de lisis celular (MSD) que contenía un cóctel de inhibidores de proteasa y fosfatasa durante una hora a 4°C.

Se transfirieron entonces 25 μ l de lisado celular a placas de ensayo de MSD bloqueadas previamente, recubiertas previamente con un anticuerpo de captura específico para Akt, y se incubaron las placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Se retiraron entonces los lisados celulares y se lavaron entonces las placas cuatro veces con 200 μ l por pocillo de tampón de lavado Tris (Tris 500 mM, pH 7,5, NaCl 1,5 M, Tween-20 al 0,2%). Posteriormente se incubaron las células durante 1 hora a temperatura ambiente con una disolución de 25 μ l que contenía el anticuerpo de detección, anti-fosfo-Akt (Ser 473) marcado con un compuesto electroquimioluminiscente (marcador de MSD SULFO-TAG™). Se retiró el anticuerpo de detección y se lavaron entonces las placas cuatro veces con 200 μ l por pocillo de tampón de lavado Tris. Se aplicó entonces una alícuota de 150 μ l de tampón de lectura MSD diluido a cada pocillo y se midió la señal electroquimioluminiscente usando un lector de placas MSD SECTOR™. Este instrumento mide la intensidad de luz emitida para determinar una medida cuantitativa de Akt fosforilado en cada pocillo. Se analizaron los datos de dosis-respuesta obtenidos con cada compuesto y se calculó la inhibición de CI_{50} de la fosforilación de Akt en Ser473.

Se proporcionan en la tabla I los datos de actividad para los compuestos a modo de ejemplo sometidos a prueba en el ensayo de Akt basado en células de PI3K.

Los compuestos de la presente invención también pueden inhibir mTOR. El ensayo a continuación puede usarse para determinar si un compuesto inhibe mTOR. Por tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que inhiben PI3K y mTOR. La presente invención también contempla el uso de tales compuestos para el tratamiento de las enfermedades y los estados, tales como cáncer, dados a conocer en el presente documento.

Ensayo mTOR *in vitro*

Puede usarse el ensayo Lanthascreen de la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) de Invitrogen (Carlsbad, CA) para cuantificar la actividad cinasa de mTOR en un entorno *in vitro*. mTOR activa fosforila la proteína 1 de unión al factor de iniciación de la traducción en eucariotas 4E (4E-BP1) en el residuo de treonina 46. Este acontecimiento de fosforilación puede detectarse con un Ac marcado con terbio (Tb) fosfoespecífico, que lleva a su vez el marcador de Tb en proximidad cercana a la 4E-BP1 etiquetado con GFP y que permite la transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal (TR-FRET), que correlaciona niveles de fosforilación de 4E-BP1 con la actividad cinasa de mTOR.

Puede prepararse tampón de reacción de enzima en agua desionizada que contiene HEPES 50 mM (pH 7,5), polisorbato 20 al 0,01%, EDTA 1 mM y $MnCl_2$ 10 mM.

Pueden prepararse diluciones del compuesto que va a someterse a prueba en placas de polipropileno de 96 pocillos (Fisher Scientific, Waltham, MA). Una fila representa una dosis de 10 puntos del compuesto diluido 1:3 en tampón de reacción de enzima y dimetilsulfóxido al 20% (DMSO). La concentración superior para todos los compuestos es de

36 μ M. Los pocillos 6 y 12 pueden servir como los controles sin compuesto (sólo DMSO) y de alto contenido en compuesto.

5 Puede prepararse una disolución de sustrato de mTOR en tampón de reacción de enzima que contiene proteína 1 de unión al factor de iniciación de la traducción en eucariotas 4E etiquetada con proteína fluorescente verde 1600 nM (GFP-4E-BP1) (Invitrogen, Carlsbad, CA) y adenosina trifosfato 28 μ M (ATP) (Calbiochem, Gibbstown, NJ).

Puede diluirse la enzima mTOR (Invitrogen, Carlsbad, CA) en tampón de reacción de enzima hasta una concentración de trabajo de 100 ng/ml.

10 El ensayo de enzima puede ejecutarse en placas de ensayo de bajo volumen de 384 pocillos (Corning, Corning, NY). Pueden añadirse 2,5 μ l de disolución de sustrato que contiene GFP-4E-BP1 y ATP a pocillos apropiados en la placa de ensayo seguido por 2,5 μ l de diluciones de compuesto. Pueden añadirse 5 μ l de enzima mTOR diluida apropiadamente y dejarse proceder la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Las concentraciones de reactivo finales en el ensayo de enzima son mTOR 50 ng/ml, GFP-4E-BP1 400 nM y ATP 7 μ M.

15 El ensayo de enzima puede terminarse con la adición de 10 μ l de EDTA 20 mM y anticuerpo anti-fosfo-4E-BP1 [T46] marcado con Tb 4 nM (Invitrogen, Carlsbad, CA). Puede incubarse entonces la placa de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora y leerse los resultados en un lector de placas Tecan Safire II (Tecan, Mannedorf, Suiza).

Indicaciones

20 Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para, pero sin limitarse a, la prevención o el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por PI3K incluyendo, melanomas, carcinomas y otros cánceres, que resultan de rutas de señalización celular de PI3K no reguladas. En una realización de la invención, se proporciona un método de modulación de una enzima PI3K en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención.

25 Los trastornos mediados por PI3K implican diversos cánceres. En una realización, la invención proporciona un método de tratamiento de un estado mediado por PI3K seleccionado del grupo que consiste en un melanoma, un tumor sólido, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, cáncer rectal, leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides y una combinación de los mismos en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad de dosificación eficaz de un compuesto de la presente invención.

30 Los cánceres que pueden tratarse con compuestos de la invención incluyen, sin limitación, carcinoma tal como cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas), esófago, vesícula biliar, de ovario, páncreas, estómago, cuello uterino, tiroides, próstata y piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos del linaje linfocítico (incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett); tumores hematopoyéticos del linaje mieloide (incluyendo leucemias mielógenas aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica); tumores de origen mesenquimatoso (incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma, y otros sarcomas, por ejemplo de tejido blando y hueso); tumores del sistema nervioso central y periférico (incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas); y otros tumores (incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer de tiroides folicular y sarcoma de Kaposi).

35 El tratamiento de cánceres mediados por P13K puede lograrse en combinación con otras terapias oncológicas. En una realización, la invención proporciona un método en el que administrar la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención al sujeto comprende administrar el compuesto en combinación con uno o más compuestos seleccionados de agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos de terapia contra el cáncer. Aún en otra realización, los agentes antineoplásicos se seleccionan de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de cinasas, agentes variados y combinaciones de los mismos.

45 Además, algunos de estos compuestos pueden usarse como principios activos frente a tumores sólidos, ascitis maligna, cánceres hematopoyéticos y trastornos hiperproliferativos tales como hiperplasia tiroidea (especialmente enfermedad de Grave) y quistes (tales como hipervascularidad de estroma ovárico, característica de síndrome de ovario poliquístico (síndrome de Stein-Leventhal)) puesto que tales enfermedades requieren una proliferación de células de vasos sanguíneos para el crecimiento y/o la metástasis.

55 Pueden emplearse otros agentes terapéuticos tales como los descritos a continuación con los compuestos de la invención en los presentes métodos. En los métodos de la presente invención, puede(n) administrarse otro(s) agente(s) terapéutico(s) de este tipo antes de, de manera simultánea a o tras la administración del/de los compuesto(s) de la presente invención.

El término “sujeto” tal como se usa en el presente documento no pretende limitarse a seres humanos. Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, estos compuestos son útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Por ejemplo, pueden tratarse animales incluyendo caballos, perros y gatos con compuestos proporcionados por la invención.

Formulaciones y método de uso

El tratamiento de enfermedades y trastornos en el presente documento también pretende incluir la administración terapéutica de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica o medicamento que comprende el compuesto, a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano) que puede necesitarlo, tal como, por ejemplo, para dolor, inflamación, cáncer y similares. El tratamiento también abarca la administración profiláctica de un compuesto de la invención o una sal farmacéutica de los mismos, o una composición farmacéutica o medicamento de cualquiera a un sujeto (es decir, un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano). Generalmente, al sujeto lo diagnostica inicialmente un médico licenciado y/o facultativo médico autorizado, y se sugiere, recomienda o prescribe un régimen para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico mediante la administración del/de los compuesto(s) o composiciones de la invención.

Aunque puede ser posible administrar un compuesto de la invención solo, en los métodos descritos, el compuesto administrado estará presente normalmente como principio activo en una composición farmacéutica. Por tanto, en otra realización de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, que incluye diluyentes, portadores, adyuvantes y similares (denominados conjuntamente en el presente documento materiales “excipientes”) tal como se describe en el presente documento, y, si se desea, otros principios activos. Aún en otra realización, se proporciona un método de fabricación de un medicamento que tiene en el mismo un compuesto de las fórmulas I a VI, que comprende combinar el compuesto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica o medicamento (usados en el presente documento de manera sinónima con composición) de la invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Por tanto, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz al sujeto en una única forma de dosificación o en múltiples formas de dosificación. Por consiguiente, otro aspecto de la invención proporciona un medicamento que comprende una cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención incluye una cantidad menor que, igual a o mayor que una cantidad eficaz del compuesto; por ejemplo, una composición farmacéutica en la que dos o más dosificaciones unitarias, tales como en comprimidos, cápsulas y similares, se requieren para administrar una cantidad eficaz del compuesto, o de manera alternativa, una composición farmacéutica multidosis, tal como polvos, líquidos y similares, en la que se administra una cantidad eficaz del compuesto administrando una ración de la composición.

El/los compuesto(s) de la presente invención puede(n) administrarse por cualquier vía adecuada, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a tal vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y las composiciones de la presente invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, por vía mucosa, por vía tópica, por vía rectal, por vía pulmonar tal como mediante pulverización por inhalación, o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intraesternal y técnicas de infusión, en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales.

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se realiza preferiblemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Ejemplos de tales unidades de dosificación son comprimidos o cápsulas. Por ejemplo, estos pueden contener una cantidad de principio activo de desde aproximadamente 1 hasta 2000 mg, y normalmente desde aproximadamente 1 hasta 500 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero, una vez más, puede determinarse usando métodos y prácticas rutinarios.

La cantidad de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar un estado patológico con los compuestos y/o las composiciones de esta invención depende de una variedad de factores, incluyendo la edad, el peso, sexo y estado médico del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la vía y frecuencia de administración y el compuesto particular empleado. Por tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse de manera rutinaria usando métodos convencionales. Puede ser apropiada una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 500 mg/kg, ventajosamente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg, y más ventajosamente de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria puede administrarse en de una a cuatro dosis al día.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención se combinan habitualmente con uno o más adyuvantes o “excipientes” apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran en dosis, los

compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), para formar la formulación final. Por ejemplo, el/los compuesto(s) activo(s) y excipiente(s) puede(n) prepararse como comprimidos o encapsularse mediante métodos conocidos y aceptados para una administración conveniente. Los ejemplos de formulaciones adecuadas incluyen, sin limitación, pastillas, comprimidos, cápsulas de gel de cubierta dura y blanda, trociscos, formas que pueden disolverse por vía oral y formulaciones de liberación retrasada o controlada de los mismos. Particularmente, las formulaciones de cápsula o comprimido pueden contener uno o más agentes de liberación controlada, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, como una dispersión con el/los compuesto(s) activo(s).

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel (por ejemplo, linimentos, lociones, pomadas, cremas, pastas, suspensiones y similares) y gotas adecuadas para administración a los ojos, los oídos o la nariz. Una dosis tópica adecuada de principio activo de un compuesto de la invención es de 0,1 mg a 150 mg administrados de una a cuatro, preferiblemente una o dos veces al día. Para la administración tópica, el principio activo puede comprender desde el 0,001% hasta el 10% p/p, por ejemplo, desde el 1% hasta el 2% en peso de la formulación, aunque puede comprender hasta el 10% p/p, pero preferiblemente no más del 5% p/p, y más preferiblemente desde el 0,1% hasta el 1% de la formulación.

Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con una base de pomada o bien parafínica o bien miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo al menos el 30% p/p de un alcohol polihidroxilado tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol, polietilenglicol y mezclas de los mismos. La formulación tópica puede incluir de manera deseable un compuesto, que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras zonas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen DMSO y análogos relacionados.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse mediante un dispositivo transdérmico. Preferiblemente la administración transdérmica se logrará usando un parche o bien del tipo de depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. En cualquier caso, el principio activo se suministra de manera continua desde el depósito o las microcápsulas a través de una membrana en el adhesivo permeable al principio activo, que está en contacto con la piel o mucosa del receptor. Si el principio activo se absorbe a través de la piel, se administra al receptor un flujo controlado y predeterminado del principio activo. En el caso de microcápsulas, el agente de encapsulación también puede funcionar como la membrana.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por componentes conocidos de manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. En conjunto, el/los emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituye(n) la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante, que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones de crema. Los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen, por ejemplo, Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo, laurilsulfato de sodio, diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

La elección de aceites o grasas adecuados para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de aceites que probablemente van a usarse en formulaciones en emulsión farmacéuticas es muy baja. Por tanto, la crema debe ser preferiblemente un producto no graso, que no mancha y lavable con consistencia adecuada para evitar su fuga de tubos u otros envases. Pueden usarse ésteres alquílicos de cadena lineal o ramificada, mono o dibásicos tales como diisoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una combinación de ésteres de cadena ramificada. Estos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. De manera alternativa, pueden usarse lípidos con alto punto de fusión tales como parafina suave blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica a los ojos también incluyen colirios en los que se disuelven o suspenden principios activos en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para los principios activos. Los principios activos están presentes preferiblemente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20%, ventajosamente del 0,5 al 10% y particularmente de aproximadamente el 1,5% p/p.

Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de disoluciones o suspensiones para inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas disoluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las

- 5 formulaciones para administración oral o usando otros agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica. El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua, o con ciclodextrina (es decir, Captisol), solubilización de codisolventes (es decir, propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).
- 10 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles, fijos como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- 15 El principio activo también puede administrarse mediante inyección como una composición con portadores adecuados incluyendo solución salina, dextrosa o agua. El régimen de dosificación parenteral diario será de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 30 mg/kg del peso corporal total, preferiblemente de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente de desde aproximadamente 0,25 mg hasta 1 mg/kg.
- 20 Para la administración pulmonar, la composición farmacéutica puede administrarse en forma de un aerosol o con un inhalador que incluye aerosol de polvo seco.
- Pueden prepararse supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidos a la temperatura rectal y se fundirán por tanto en el recto y liberarán el fármaco.
- 25 Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Pueden prepararse adicionalmente comprimidos y pastillas con recubrimientos entéricos. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.
- 30 **Combinaciones**
- Aunque los compuestos de la invención pueden dosificarse o administrarse como el único principio activo farmacéutico, también pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la invención o junto con otros agentes. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse como composiciones separadas que se administran simultánea o secuencialmente en momentos diferentes, o pueden proporcionarse los agentes terapéuticos como una única composición.
- 35 La expresión “coterapia” (o “terapia de combinación”), en la definición de uso de un compuesto de la presente invención y otro agente farmacéutico, pretende abarcar la administración de cada agente de manera secuencial en un régimen que proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación farmacológica, y también pretende abarcar la coadministración de estos agentes de manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de estos principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente.
- 40 Específicamente, la administración de compuestos de la presente invención puede ser junto con terapias adicionales conocidas por los expertos en la técnica en la prevención o el tratamiento del cáncer tales como con radioterapia o con agentes citostáticos o citotóxicos.
- 45 Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro de los intervalos de dosificación aceptados. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse de manera secuencial con agentes anticancerígenos o citotóxicos conocidos cuando una formulación de combinación es inapropiada. La invención no está limitada en la secuencia de administración; los compuestos de la invención pueden administrarse o bien antes de, o bien de manera simultánea a o bien tras la administración del agente anticancerígeno o citotóxico conocido.
- 50 Actualmente, el tratamiento convencional de tumores primarios consiste en escisión quirúrgica seguido por o bien radioterapia o bien quimioterapia administrada por vía intravenosa (i.v.). El régimen de quimioterapia típico consiste en o bien agentes alquilantes de ADN, agentes intercalantes de ADN, inhibidores de CDK, o bien venenos de microtúbulos. Las dosis de quimioterapia usadas están justo por debajo de la máxima dosis tolerada y, por tanto, las toxicidades limitantes de la dosis incluyen normalmente, náuseas, vómitos, diarrea, caída del cabello, neutropenia y similares.
- 55

Existen grandes números de agentes antineoplásicos disponibles en uso comercial, en evaluación clínica y en desarrollo preclínico, que se seleccionarían para el tratamiento de neoplasia mediante quimioterapia farmacológica de combinación. Tales agentes antineoplásicos se clasifican en diversas categorías principales, concretamente, agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón y una categoría de agentes variados.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con uno o más compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales. En una realización particular, el agente farmacéuticamente activo adicional es un agente que puede usarse para tratar un cáncer. Por ejemplo, puede seleccionarse un agente farmacéuticamente activo adicional de agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos de terapia contra el cáncer. Aún en otra realización, los agentes antineoplásicos se seleccionan de agentes de tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes antimetabolitos, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes de tipo interferón, inhibidores de cinasas, agentes variados y combinaciones de los mismos. Se indica que los compuestos/agentes farmacéuticamente activos adicionales pueden ser moléculas químicas orgánicas pequeñas tradicionales o pueden ser macromoléculas tales como proteínas, anticuerpos, peptidocuerpos, ADN, ARN o fragmentos de tales macromoléculas.

Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos específicos que pueden usarse en el tratamiento de cánceres y que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: metotrexato; tamoxifeno; fluorouracilo; 5-fluorouracilo; hidroxiaurea; mercaptopurina; cisplatino; carboplatino; daunorubicina; doxorubicina; etopósido; vinblastina; vincristina; paclitaxel; tioguanina; idarubicina; dactinomicina; imatinib; gemcitabina; altretamina; asparaginasa; bleomicina; capecitabina; carmustina; cladribina; ciclofosfamida; citarabina; decarazina; docetaxel; idarubicina; ifosfamida; irinotecán; fludarabina; mitomicina; mitoxano; mitoxantrona; topotecán; vinorelbina; adriamicina; mitram; imiquimod; alemtuzumab; exemestano; bevacizumab; cetuximab; azacitidina; clofarabina; decitabina; desatinib; dexrazoxano; docetaxel; epirubicina; oxaliplatino; erlotinib; raloxifeno; fulvestrant; letrozol; gefitinib; gemtuzumab; trastuzumab; gefitinib; ixabepilona; lapatinib; lenalidomida; ácido aminolevulínico; temozolomida; nelarabina; sorafenib; nilotinib; pegaspargasa; pemetrexed; rituximab; dasatinib; talidomida; bexaroteno; temsirolimús; bortezomib; vorinostat; capecitabina; ácido zoledrónico; anastrozol; sunitinib; aprepitant y nelarabina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Agentes farmacéuticamente activos adicionales que pueden usarse en el tratamiento de cánceres y que pueden usarse en combinación con uno o más compuestos de la presente invención incluyen: epoyetina alfa; darbepoyetina alfa; panitumumab; pegfilgrastim; palifermina; filgrastim; denosumab; ancestim; AMG 102; AMG 386; AMG 479; AMG 655; AMG 745; AMG 951 y AMG 706, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes farmacéuticamente activos que tratan las náuseas. Los ejemplos de agentes que pueden usarse para tratar náuseas incluyen: dronabinol; granisetron; metoclopramida; ondansetrón y proclorperazina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros agentes que pueden usarse para tratar el cáncer tales como acemanano; aclarubicina; aldesleucina; alitretinoína; amifostina; amrubicina; amsacrina; anagrelida; arglabina; trióxido de arsénico; BAM 002 (Novelos); bicalutamida; broxuridina; celmoleucina; cetorelix; cladribina; clotrimazol; DA 3030 (Dong-A); daclizumab; denileucina difitox; deslorelina; dilazep; docosanol; doxercalciferol; doxilfluridina; bromocriptina; citarabina; diclofenaco HIT; interferón alfa; tretinoína; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; emitefur; epirubicina; epoetina beta; fosfato de etopósido; exisulind; fadrozol; finasterida; fosfato de fludarabina; formestano; fotemustina; nitrato de galio; gemtuzumab zogamicina; combinación de gimeracilo/oteracilo/tegafur; glicopina; goserelina; heptaplatino; gonadotropina coriónica humana; alfa-fetoproteína fetal humana; ácido ibandrónico; interferón alfa; interferón alfa natural; interferón alfa-2; interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-N1 ; interferón alfa-n3; interferón alfacon-1; interferón alfa natural; interferón beta; interferón beta-1a; interferón beta-1b; interferón gamma natural; interferón gamma-1a; interferón gamma-1b; interleucina-1 beta; iobenguano; irsogladina; lanreotida; LC 9018 (Yakult); leflunomida; lenograstim; sulfato de lentinano; letrozol; interferón alfa de leucocitos; leuprorelina; levamisol + fluorouracilo; liarozol; lobaplatino; lonidamina; lovastatina; masoprocol; melarsoprol; metoclopramida; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario de apareamiento erróneo; mitoguazona; mitolactol; mitoxantrona; molgramostim; nafarelina; naloxona + pentazocina; nartograstim; nedaplatino; nilutamida; noscapina; proteína estimulante de eritropoyesis novedosa; octreotida NSC 631570; oprelvecina; osaterona; paclitaxel; ácido pamidrónico; peg-interferón alfa-2b; pentosano polisulfato de sodio; pentostatina; picibanilo; pirarubicina; anticuerpo policlonal antitimocitos de conejo; polietilenglicol-interferón alfa-2a ; porfímero sódico; raltitrexed; rasburicasa; etidronato de renio Re 186; retinamida RII; romurtida; samario (153 Sm) leixidronam; sargramostim; sizofirano; sobuzoxano; sonermina; cloruro de estroncio-89; suramina; tasonermina; tazaroteno; tegafur; temoporfina; tenipósido; tetraclorodecaóxido; timalfasina; tirotropina alfa; toremifeno; tositumomab-yodo 131 ; treosulfano; tretinoína; trilostano; trimetrexato; triptorelina; factor de necrosis tumoral alfa natural; ubenimex; vacuna contra el cáncer de vejiga; vacuna de Maruyama; vacuna de lisado de melanoma; valrubicina; verteporfina; virulizina; zinostatina estimalámero; abarelix; AE 941 (Aeterna); ambamustina; oligonucleótido antisentido; bcl-2 (Genta); APC 8015 (Dendreon); dexaminoglutetimida; diaziquna; EL 532 (Elan); EM 800 (Endorecherche); eniluracilo; etanidazol; fenretinida; filgrastim SD01 (Amgen); galocitabina; inmunógeno de

gastrina 17; terapia génica de HLA-B7 (Vical); factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos; diclorhidrato de histamina; ibritumomab tiuxetán; ilomastat; IM 862 (Cytran); interleucina-2; iproxifeno; LDI 200 (Milkhaus); leridistim; lintuzumab; anticuerpo monoclonal (Acm) CA 125 (Biomira); Acm contra el cáncer (Japan Pharmaceutical Development); Acm contra HER-2 y Fc (Medarex); Acm 105AD7 idiopático (CRC Technology); Acm contra CEA idiopático (Trilex); Acm LYM-1-yodo 131 (Techniclone); Acm contra la mucina epitelial polimórfica-itrío 90 (Antisoma); marimastat; menogarilo; mitumomab; motexafin gadolinio; MX 6 (Galderma); nolatrexed; proteína P 30; pegvisomant; porfiromicina; prinomastat; RL 0903 (Shire); rubitecán; satraplatino; fenilacetato de sodio; ácido esparfósico; SRL 172 (SR Pharma); SU 5416 (SUGEN); TA 077 (Tanabe); tetratiomolibdato; taliblastina; trombopoyetina; etil-etiopurpurina de estaño; tirapazamina; vacuna contra el cáncer (Biomira); vacuna contra el melanoma (Universidad de Nueva York); vacuna contra el melanoma (Instituto Sloan Kettering); vacuna contra el oncolisado de melanoma (Colegio Médico de Nueva York); vacuna contra lisados celulares de melanoma viral (Hospital Royal Newcastle); o valsopodar. Se observa que los agentes mencionados anteriormente también pueden administrarse como sales farmacéuticamente aceptables cuando sea apropiado.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con radioterapia, terapia hormonal, cirugía e inmunoterapia, terapias que se conocen bien por los expertos en la técnica.

Puesto que un aspecto de la presente invención contempla una combinación de agentes farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado para el tratamiento de la enfermedad/estados, la invención se refiere adicionalmente a combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un envase para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de lámina dividido. Ejemplos adicionales de envases incluyen jeringas, cajas y bolsas. Normalmente, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, orales y parenterales), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando se desea el ajuste de la dosis de los componentes individuales de la combinación por el médico o veterinario que prescribe.

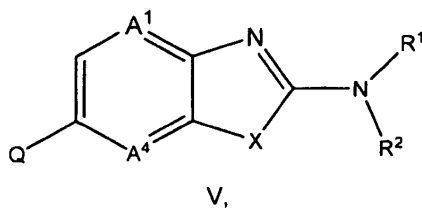
Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado paquete de blíster. Los paquetes de blíster se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas (comprimidos, cápsulas y similares). Los paquetes de blíster consisten generalmente en una hoja de material relativamente rígido cubierta preferiblemente con una lámina de un material de plástico transparente. Durante el procedimiento de envasado, se forman rebajes en la lámina de plástico. Los rebajes tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o las cápsulas que van a empaquetarse. Luego, los comprimidos o las cápsulas se colocan en los rebajes y la hoja de material relativamente rígido se sella contra la lámina de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se formaron los rebajes. Como resultado, los comprimidos o las cápsulas se sellan en los rebajes entre la lámina de plástico y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o las cápsulas pueden retirarse del paquete de blíster aplicando presión manualmente sobre los rebajes mediante lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar del rebaje. El comprimido o la cápsula puede entonces retirarse por dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o las cápsulas mediante lo cual los números corresponden a los días del régimen en los que deben ingerirse los comprimidos o las cápsulas así especificados. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como el siguiente "Primera semana, Lunes, Martes, ...,etc...Segunda semana, Lunes, Martes,...etc. Resultarán evidentes fácilmente otras variaciones de recordatorios. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias pastillas o cápsulas que van a tomarse en un día dado. Además, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o una cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. El recordatorio debe reflejar esto y ayudar en la correcta administración de los principios activos.

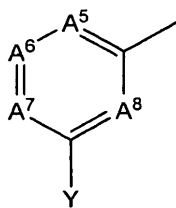
En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias una cada vez en el orden de su uso pretendido. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio, de modo que se facilita adicionalmente el cumplimiento con el régimen. Un ejemplo de un recordatorio de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es una memoria con microchip alimentada por pilas acoplada con un lector externo de cristal líquido, o señal de recuerdo audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la próxima dosis.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula V



un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que Q es



5

X es S;

A¹ es CH, N o C-halo;

A⁴ es CH, N o C-halo;

A⁵ es CR³ o N;

10 A⁶ es CR³ o N;

A⁷ es CR³ o N;

A⁸ es CR³ o N; siempre que no más de tres de A⁵, A⁶, A⁷ y A⁸ sean N;

cada R³ es independientemente H, alquilo C₁-C₆, halo, -O-alquilo C₁-C₆, -O-haloalquilo, -CN o -CF₃;

R¹ es H;

15 R² es H o C(O)R^{7a},

R^{7a} es alquilo C₁-C₆, -(CRR)_nNR^xR^y, -(CRR)_n-arilo, -(CRR)_n-heteroarilo, -(CRR)_nOR, -(CRR)_n-heterocicloalquilo, -(CRR)_nO-fenilo, -NR(CRR)_nR^xR^y o -S(O)₂R;

cada R es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

20 cada R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, o R^x y R^y, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

Y es -NRSO₂(CRR)_n-arilo,

-S-(CRR)_n-arilo,

25 -O(CRR)_n-arilo,

-SO₂-arilo,

halo,

-(CRR)_nOH,

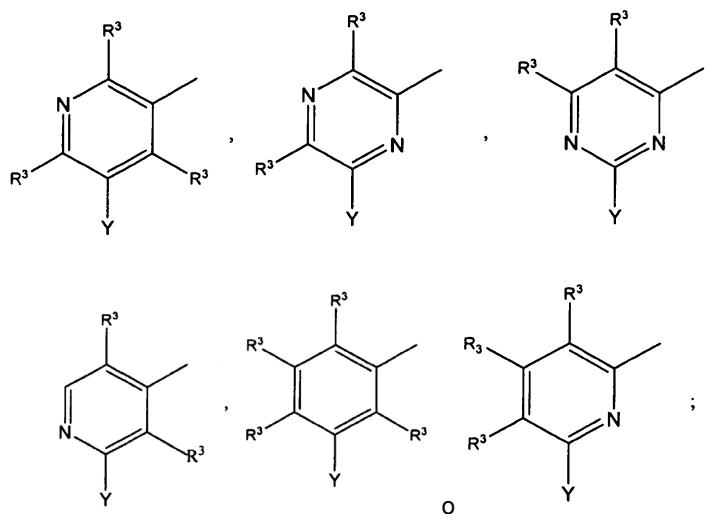
-NRSO₂-alquilo C₁-C₆,

30 -NRSO₂-heteroarilo,

- O-alquilo C₁-C₆,
- O-haloalquilo C₁-C₆
- O(CRR)_nCN
- O(CRR)_nO(CRR)_nO-alquilo C₁-C₆,
- 5 -S-alquilo C₁-C₆,
- O(CRR)_nNR^xR^y,
- O(CRR)_n-OR,
- O(CRR)_n-heteroarilo,
- OR, o
- 10 -(CRR)_n-arilo;

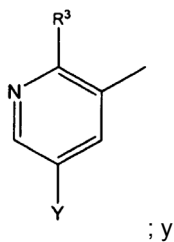
en los que el arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -CN, -O-haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆.

2. Compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es S; Y es -NRSO₂-fenilo; y R es H o CH₃, pudiendo estar el fenilo opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -CN, -O-haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆.
- 15 3. Compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Q es



- 20 y cada R³ es independientemente H, halo, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -CN o -CF₃.

4. Compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es H y R² es C(O)CH₃.
5. Compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A¹ es CH₃ o C-halo.
- 25 6. Compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A⁴ es CH o N.
7. Compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el Q es



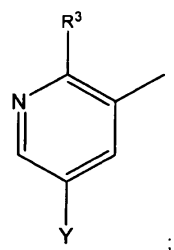
R³ es halo, alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, -CN o -CF₃.

8. Compuesto según la reivindicación 1, un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es H;

5 R² es C(O)CH₃;

A¹ y A⁴ son CH;

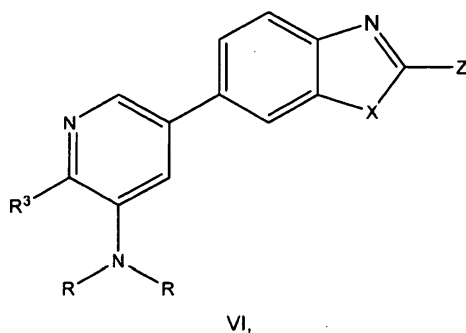
Q es



R² es halo; e

- 10 Y es -NHSO₂-fenilo; pudiendo estar el fenilo opcionalmente sustituido con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C₁-C₆, -CF₃, -CN, -O-haloalquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o C(O)-alquilo C₁-C₆.

9. Compuesto de fórmula VI



un estereoisómero, tautómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

15 X es O o S;

Z es -NR¹R²;

R¹ es H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆;

20 R² es H, alquil C₁₋₆-R^{7a}, alquenil C₂₋₆-R^{7a}, alquinil C₂₋₆-R^{7a}, cicloalquil C₃₋₆-R^{7a}, C(O)R^{7a}, C(=O)NHR^{7a}, COOR^{7a}, S(O)₂R^{7a} o un anillo monocíclico de 5 ó 6 miembros parcial o completamente saturado o completamente insaturado formado por átomos de carbono y que incluye 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que el alquil C₁₋₆-R^{7a}, alquenil C₂₋₆-R^{7a}, alquinil C₂₋₆-R^{7a} y cicloalquil C₃₋₆-R^{7a} está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes de R⁹, o R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que contiene desde 1 hasta 3 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O o S;

25 cada R^{7a} independientemente, es H, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo

5 C_{4-8} , NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^8R^9$, $S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$ o $NR^9S(O)_2R^9$, estando cada uno de alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} y cicloalqueno C_{4-8} opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de R^8 , R^9 , NR^8R^9 , NR^9R^9 , OR^8 , SR^8 , OR^9 , SR^9 , $C(O)R^8$, $OC(O)R^9$, $COOR^9$, $C(O)R^9$, $C(O)NR^8R^9$, $NR^9C(O)R^9$, $C(O)NR^9R^9$, $NR^9C(O)NR^9R^9$, $S(O)_2R^8$, $S(O)_2R^9$, $S(O)_2NR^8R^9$, $NR^9S(O)_2NR^9R^9$, $NR^9S(O)_2R^8$ o $NR^9S(O)_2R^9$;

10 R^8 es un sistema de anillos monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillos por átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, y estando cada anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de R^9 ;

15 cada R^9 , independientemente, es H, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CN, OH, alquilo C_{1-8} , -O-alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -NH-alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-6} , oxo, acetilo, bencilo o un sistema de anillos monocíclico de 5-8 miembros o bicíclico de 6-12 miembros parcial o completamente saturado o insaturado, estando formado dicho sistema de anillos por átomos de carbono que incluyen opcionalmente 1-3 heteroátomos si es monocíclico o 1-6 heteroátomos si es bicíclico, seleccionándose dichos heteroátomos de O, N o S, estando cada uno de dicho alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alquino C_{2-8} y anillo de dicho sistema de anillos opcionalmente sustituido independientemente con 1-5 sustituyentes de halo, haloalquilo, CN, NH_2 , OH, metilo, metoxilo, etilo, etoxilo, propilo, propoxilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, bencilo o fenilo;

20 cada R^3 es independientemente $-(CR^qR^q)_n$ -O-alquilo C_{1-6} , halo, alquilo C_{1-6} , -CN, $-CF_3$, $-O(CR^qR^q)_nNR^qR^q$, $-NR^q(CR^qR^q)_n$ -arilo;

25 cada n es independientemente 0, 1, 2, 3 ó 4;

25 cada R^q es independientemente H o alquilo C_{1-6} ; y

25 cada R es independientemente H, alquilo C_{1-6} , arilo, heteroarilo, cicloalquilo o R y R, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que contiene el átomo de nitrógeno y uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, N o S; y

30 cada grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con desde uno hasta cuatro sustituyentes seleccionados de halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, -CN, -O-haloalquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} o $C(O)$ -alquilo C_{1-6} .

10. Compuesto según la reivindicación 1 ó 9, seleccionado de:

N-(6-(2-(3-(3-piridinil)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(3-piridinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

35 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(3-fenilpropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(3-metoxipropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(1-metiletoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(2-feniletoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

40 N-(6-(2-(3-dimetilamino)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(2-dimetilamino)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(3-morfolino)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida

N-(6-(2-(2-morfolino)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-((3-fluorobencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

45 N-(6-(2-bencil-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

N-(6-(2-(3-fenilpropil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-(2-feniletil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-piridinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2-(3-piridinil)etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(2-(bencilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(fenilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(6-quinolinilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(2-(1H-indol-5-ilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((1-metil-4-piperidinil)metoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-metoxi-2-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(4-((4-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-pirimidinil)sulfanil)fenil)acetamida;
- N-(6-(2-((2-terc-butilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((1-metil-4-piperidinil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida
- N-(6-(2-(3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-fenoxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(2-((2-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-metilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-metilbencil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-metoxibencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(2-((4-fluorobencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(1,3-benzodioxol-5-ilmetoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3-metoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2,2-dimetilpropoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((1R)-1-feniletoksi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(2-(3-(4-piridinil)propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 6-(2-((3-fenilpropil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-(6-(2-((3-metoxipropil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-metoxietil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 6-(2-((2-metoxietil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 35 N-(6-(2-(bencilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metilsulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-metoxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(dimetilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-hidroxi-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(4-morfolinil)acetamida;
- 5 N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
- 1-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-metilurea;
- N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)propanamida;
- N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)benzamida;
- N-(6-(2-(benciloxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~,N~2~-dimetilglicinamida;
- 10 N-(6-(6-(fenilsulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((4-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((3-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((3-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(6-(6-((2-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(6-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida;
- N-(6-(6-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(6-(metil(fenilsulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((fenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((3-piridinilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-etilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((3-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(4-((4-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-pirimidinil)sulfamoil)fenil)acetamida;
- N-(6-(2-(((3,4-dimetoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(etil((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(2-(metil(fenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((2-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-(metil((3-metilfenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(7-(4-metoxifenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(7-(3-metoxifenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(2-((4-fluorofenil)sulfonil)-1,3-tiazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(2-oxo-2,3-dihidro-4,6'-bi-1,3-benzotiazol-2'-il)acetamida;
- N-(6-(1H-indazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((1-metil-1-feniletil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(2-(3-idroxi-propoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-idroxi-butoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2-idroxi-etoxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-cloro-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-metil-bencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(6-(2-((3-metil-bencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3-metoxi-bencil)oxi)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3-fluorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-metil-5-((fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(5-(((2-fluorofenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-metil-5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(4-fluoro-6-(5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-acetilfenil)sulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((2-fluorofenil)sulfonil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(2-((2,4-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2,5-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(dimetilamino)-6-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(6-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3,4-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-((2,6-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-((2-fluorofenil)sulfanil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(4-fluoro-6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(6-((4-metoxifenil)sulfanil)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-bromofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(benciloxi)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(5-(3-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)fenil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(4-fluoro-6-(6-((2-fluorofenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(2-((4-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((4-bromofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((3-clorofenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-(2-piridinil)acetamida;
- N-(6-(5-amino-6-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(4-fluoro-6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida;
- N-(6-(6-metoxi-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(5-(3-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)fenil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(4-fluoro-6-(6-((4-metoxifenil)sulfonil)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(2-((3,5-dimetilfenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-((2S)-tetraidro-2-furanil)acetamida;
- N-(6-(6-(3-(dimetilamino)propoxi)-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-(1-metiletil)fenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 6-(6-cloro-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-(6-(2,2,3-trimetil-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-6-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2,5-dimetoxifenil)sulfanil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-((1-metiletil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(4-morfolinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-idroxi-1-metiletil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((ciclohexilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(5-(((3-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-idroxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(6-cloro-5-(((3,5-diclorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((3,5-difluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-((propilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-((butilsulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 5 N-(6-(6-cloro-5-(((1-metiletil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((4-clorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-((fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 10 N-(6-(6-cloro-5-(((3-(difluorometoxi)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((3-clorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-((2-tiofenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-((3-tiofenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-((bencilsulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 15 N-(6-(6-cloro-5-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida;
 N-(6-(6-cloro-5-(((5-cloro-2-tiofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 20 N-(6-(5-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((3-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 25 N-(6-(5-(((3-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((3,4-diclorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(5-((fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((4-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 30 N-(6-(2-(metil(6-quinolinilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(metil(2-tiofenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(metil(1-naftalenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-((5-isoquinolinilsulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 35 N-(6-(2-(metil(3-tiofenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
 N-(6-(2-(((3,4-dimetilfenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-(metil((1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((2,4-dimetilfenil)sulfonil)(metil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(metil(2-naftalenilsulfonil)amino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(2-(metil((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-4-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(metil((4-(trifluorometil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(5-(((4-clorofenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3,4-diclorofenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((3,4-difluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-terc-butilfenil)sulfonil)(metil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(metil(fenilsulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 15 N-(6-(6-(metil((3-metilfenil)sulfonil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(((2-fluorofenil)sulfonil)(metil)amino)-2-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(terc-butilamino)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(5-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)[1,3]tiazolo[5,4-b]piridin-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(2-(2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(5-(2-(4-morfolinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(1-metil-2-(4-morfolinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(2-(1-piperidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(2-(1-azepanil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(6-cloro-5-(tetraidro-3-furaniloxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(1-metiletoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((3S)-tetraidro-3-furaniloxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-bromo-5-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-fluoro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 30 N-(6-(6-cloro-5-etoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(4-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-etoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 35 N-(6-(6-metoxi-4-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(4-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(6-cloro-4-metoxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(difluorometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(4-(difluorometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-(difluorometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(6-(difluorometoxi)-4-metil-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(4-(hidroximetil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(2-(3,3-dimetil-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(2-(3-metil-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(2-(3,3-difluoro-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(5-(2-(3-fluoro-2-oxo-1-pirrolidinil)etoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero A);
- 15 N-(6-(6-cloro-5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida (enantiómero B);
- N-(6-(5-(((4-(1-hidroxietil)fenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(3-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)fenil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2R)-2-(2-metilfenil)-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 20 N-(6-(2-(1-piperidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(2-piridinilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(1-piperidinilamino)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2R)-2-fenil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-ciano-5-(((4-metoxifenil)sulfonil)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 25 N-(6-(5-amino-6-ciano-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- (6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de fenilo;
- N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-metoxiacetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-2-fenoxiacetamida;
- 30 1-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-3-(2-(4-morfolinil)etil)urea;
- 6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)-N~2~,N~2~-dimetilglicinamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(dimetilamino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)metanosulfonamida;
- (5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)imidodicarbonato de di-terc-butilo;
- 35 N-(6-(5-(cianometoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-fluoro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-(1-cianoetoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-cloro-5-(1-cianoetoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-5-((2-metoxietoxi)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-((2-metoxietoxi)metoxi)-6-(trifluorometil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((2R)-5-oxo-2-pirrolidinil)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(6-(5-((1-aminociclopropil)metoxi)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-hidroxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(2-((5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)oxi)etil)-2-metoxiacetamida;
- N-(6-(6-(3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il)-2-pirazinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 10 N-(6-(6-cloro-5-hidroxi-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- acetato de 5-(2-(acetilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinilo;
- N-(6-(6-cloro-5-(((4-metoxifenil)sulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)ciclohexanocarboxamida;
- N-(2-cloro-5-(2-((1-metiletil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida;
- 15 N-(2-cloro-5-(2-((ciclohexilmetil)amino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-metoxibencenosulfonamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-3-(difluorometoxi)bencenosulfonamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-cloro-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-cloro-4-fluorobencenosulfonamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2,4-diclorobencenosulfonamida;
- 20 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2,4-difluorobencenosulfonamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-cloro-2-fluorobencenosulfonamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida;
- 6-(5-(terc-butylamino)-6-cloro-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-amina;
- 25 N-(6-(6-cloro-5-((1-piperidinilsulfonyl)amino)-3-piridinil)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-4-fluorobencenosulfonamida;
- 2-cloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-6-metilbencenosulfonamida;
- 2,6-dicloro-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)-2-fluorobencenosulfonamida;
- 30 4-acetil-N-(2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)bencenosulfonamida;
- N-(1-(4-((2-cloro-5-(2-(metilamino)-1,3-benzotiazol-6-il)-3-piridinil)sulfonyl)fenil)-1-metiletil)acetamida;
- N-(1-(4-((5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)sulfonyl)fenil)-1-metiletil)acetamida;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)-4-(1-hidroxi-1-metiletil)bencenosulfonamida; o
- 4-acetil-N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-2-cloro-3-piridinil)bencenosulfonamida.
- 35 11. Compuesto seleccionado de:
- N-(6-(2-((4-metoxifenil)sulfonyl)-1,3-tiazol-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;

- N-(6-(2-((4-metoxifenil)sulfonil)-1,3-tiazol-5-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-((2-fluorofenil)sulfonil)-1,3-tiazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(2-(fenilsulfonil)-1,3-tiazol-4-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- N-(6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)acetamida;
- 5 N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-metilbencenosulfonamida;
- (6-(5-(((4-metilfenil)sulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo;
- (6-(5-(((4-fluorofenil)sulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo;
- N-(5-(2-amino-1,3-benzotiazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
- (6-(5-(bencilamino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo;
- 10 (6-(5-(bencil(metilsulfonil)amino)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1,3-benzotiazol-2-il)carbamato de terc-butilo.
12. Composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1, 9 u 11.
13. Compuesto según la reivindicación 1, 9 u 11 para su uso en el tratamiento de melanoma, un tumor sólido, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, cáncer rectal, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides o una combinación de los mismos.
- 15
14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, 9 u 11 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de melanoma, un tumor sólido, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, carcinoma gástrico, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata, cáncer rectal, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de tiroides o una combinación de los mismos.
- 20
15. Compuesto para su uso según la reivindicación 13, en el que administrar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto al sujeto comprende administrar el compuesto en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos para la terapia contra el cáncer.
- 25
16. Uso según la reivindicación 14, en el que administrar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto al sujeto comprende administrar el compuesto en combinación con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en agentes antineoplásicos, agentes antiangiogénicos, agentes quimioterápicos y agentes peptídicos para la terapia contra el cáncer.
- 30