

DERIVADO DE AMINOAZOL

Campo técnico

La presente invención se refiere a un derivado de aminoazol útil como compuesto farmacéutico. Más particularmente, se refiere a un derivado de aminoazol y una sal médicamente aceptable del mismo que resultan útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de andrógenos, por ejemplo, sarcopenia y atrofia muscular por desuso, caquexia o distrofia muscular.

Técnica conocida

Los andrógenos esteroides endógenos, como la testosterona o la 5 α -dihidrotestosterona (DHT), cumplen funciones fisiológicas y patofisiológicas mediante su unión a un receptor de andrógenos (denominado "AR", por sus siglas en inglés), un receptor nuclear. AR induce la expresión de genes específicos de una cepa celular en un tejido diana. AR está constituido por tres dominios funcionales principales que incluyen un dominio de unión al ligando (LBD, por sus siglas en inglés), un dominio de unión al ADN y un dominio amino terminal. Una sustancia que se fija al AR y que muestra una acción androgénica esteroide endógena es denominada agonista de AR, mientras que la que inhibe la acción del ligando de AR recibe el nombre de antagonista de AR. Una vez que AR se ha unido a un ligando y que el producto ha sido suministrado en un núcleo, el producto forma un complejo con varias proteínas tales como un factor de acoplamiento de la transcripción y un factor de acoplamiento específico de una cepa celular y se une a un gen diana o un elemento de respuesta a andrógenos (ARE, por sus siglas en inglés), que es una secuencia de ADN (motivo de unión) en la región de un promotor o potenciador de genes al que AR se une con

facilidad, y de esa manera controla la producción de proteína codificada por un gen específico.

El andrógeno tiene acciones tales como una acción anabólica de proteína, una acción inhibidora de la secreción de gonadotropina y la acción estimulante de la eritropoyesis, así como la que tiene en el sistema reproductivo, y las células blanco del andrógeno se distribuyen de modo variado en órganos que incluyen órganos sexuales externos, órganos sexuales secundarios, además del cerebro, la glándula pituitaria, los tejidos musculares, los huesos y los riñones (referencia NPL 1). La acción anabólica de la proteína androgénica incluye el incremento de una masa muscular del esqueleto y fuerza muscular del esqueleto, y el incremento de la cantidad de hueso y la densidad ósea (referencia NPL 2). Por lo tanto, se cree que el andrógeno es útil para la prevención y/o el tratamiento de la atrofia muscular por desuso que se produce como resultado de la inactividad por sarcopenia y postración o inmovilización producto de la colocación de un yeso, caquexia (por ejemplo, cánceres, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad renal terminal y lo similar) y, además, distrofia muscular (por ejemplo, distrofia de Duchenne, distrofia miotónica y lo similar).

Sin embargo, el andrógeno esteroide tiene un escaso efecto de primer paso en el hígado, y la hepatotoxicidad y reactividad cruzada con otros receptores de las hormonas esteroides, por ejemplo, el receptor de glucocorticoide (GR, por sus siglas en inglés), se han vuelto un problema (referencia NPL 1). Por lo tanto, un modificador selectivo de los receptores de andrógenos (SARM, por sus siglas en inglés) como andrógeno no esteroide, que incrementa una masa muscular del esqueleto, la fuerza muscular, la cantidad de hueso y la densidad ósea a través de su unión al AR, resulta sumamente prometedor por su unión selectiva al AR, en comparación con otros receptores de hormonas esteroides, sin peligro de hepatotoxicidad. Por lo tanto, muchos SARM están siendo investigados en una

etapa temprana de desarrollo (referencia NPL 3). Ostelin (nombre comercial) es el más avanzado y sus ensayos clínicos de fase I y fase II han sido completados (referencia NPL 4). Asimismo, se cree que SARM será efectivo para usar en la promoción de la regeneración y restauración de los músculos (referencia NPL 5), en el área de la contracepción hormonal masculina y la hipertrofia prostática benigna (BPH, por sus siglas en inglés) y la curación de heridas (referencia NPL 6).

En las referencias PTL 1–5, se revela un compuesto cuya estructura parcial coincide con el derivado de aminoazol de la presente invención. Sin embargo, no se describe el mismo compuesto y no hay descripción de sus relaciones con AR. En la referencia NPL 7 se describe un compuesto con la actividad de antagonista de AR, pero su estructura química es diferente del derivado de aminoazol de la presente invención. Por otra parte, la referencia NPL 7 no sugiere que el derivado de aminoazol de la presente invención tenga una actividad agonista de AR.

Lista de citas

Literatura referida a patentes

PTL 1

WO 2010/012793A1

PTL 2

EP752421A1

PTL 3

Patente japonesa abierta a inspección pública No. 2007–302617

PTL 4

WO 2006/114274A1

PTL 5

WO 2014/017093A1

Literatura no referida a patentes

NPL 1

N. Engl. J. Med. 334, 707–714, 1996

NPL 2

J. Ger., Series A: Biol. Sci. Med. Sci. 59: 461–465, 2004

5 NPL 3

J. Med. Chem. 52(12):3597–617, 2009

NPL 4

Future Oncology 5(8):1211–20, 2009

NPL 5

10 J. Ger., Series A: Biol. Sci. Med. Sci. 68 (1): 17–26, 2013

NPL 6

Eplasty 9:e9, 2009

NPL 7

Bioorganic & Medicinal Chemistry 16, 6799–6812, 2008

15

Síntesis de la invención

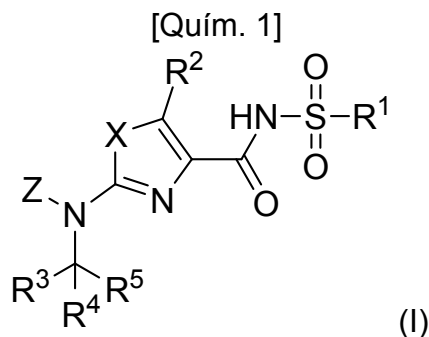
Problema técnico

El propósito de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto que tiene acción reguladora activa de AR. Asimismo, es el de proporcionar un
20 agente terapéutico o profiláctico que contiene un nuevo compuesto que tiene acción reguladora activa de AR como ingrediente activo para enfermedades relacionadas con AR tales como sarcopenia y atrofia muscular por desuso, caquexia, distrofia muscular o lo similar.

Solución del problema

25 Como resultado de concienzudos estudios referidos al propósito antes mencionado, los inventores de la presente concibieron la siguiente invención.

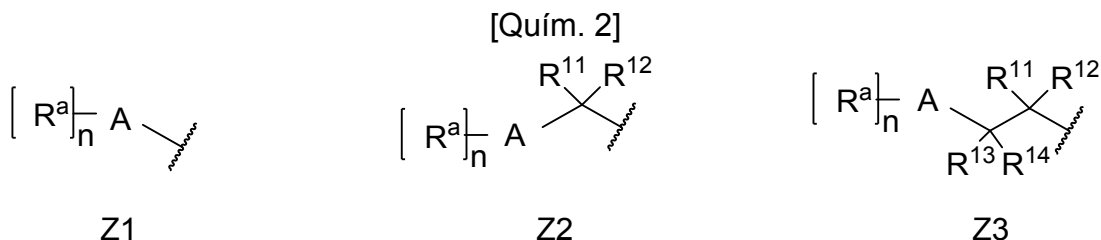
Es decir, la presente invención es un compuesto (que en lo sucesivo será denominado compuesto de la presente invención) representado por la siguiente fórmula (I) o una sal médicamente aceptable del mismo,



en donde,

X representa un átomo de azufre o un átomo de oxígeno,

Z representa un grupo seleccionado entre los siguientes Z¹ a Z³,



A representa un arilo C₆–C₁₂ o un grupo heteroarilo de 5–12 miembros,

R¹¹ a R¹⁴ representan, cada uno de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁–C₃ opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C₁–C₃ opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo hidroxilo, y dos seleccionados de R¹¹ a R¹⁴ pueden formar un anillo,

n es un número entero de 0 o más y 3 o menos,

R^a son iguales o diferentes, y representan un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁–C₆ (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo fenoxi o un grupo benciloxi), un grupo cicloalquilo C₃–C₈ opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alcoxi C₁–C₆ (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, un grupo

carbamoílo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1–C4, un grupo alcoxi C1–C4 o un grupo benciloxi), un grupo cicloalcoxi C3–C8 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alcoxi C1–C4 alquilo C1–C4 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo alcoxi C1–C4 o un grupo benciloxi), un grupo fenoxi, un grupo benciloxi, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo carboxilo, un grupo acilo C1–C6, un grupo alcóxicarbonilo C1–C4, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C1–C6, un grupo dialquilamino C1–C6, un grupo carbamoílo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1–C4, un grupo arilo C6–C12 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo ciano, un grupo alquilo C1–C4 opcionalmente sustituido con un halógeno, o un grupo hidroxilo), un grupo heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo sulfanilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alquilsulfinilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alquilsulfonilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, o un grupo pentafluorosulfanilo,

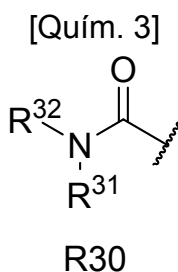
R¹ representa un grupo alquilo C1–C9 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C1–C4, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C1–C6, un grupo dialquilamino C1–C6 o un grupo alquilsulfonilo C1–C6), un grupo cicloalquilo C3–C8 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), un grupo alquenilo C2–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo fenilo, un grupo alquinilo C2–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo fenilo, un grupo alcoxi C1–C6 alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o un grupo alcoxi C1–C4), un grupo arilo C6–C12 opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^c, un grupo arilo C6–C12 alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido

con 1 a 3 restos de R^d, un grupo heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^e, o un grupo alquilo C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^f,

5 R² representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), un grupo cicloalquilo C3–C8 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano) o un grupo fenilo (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano),

10 R³ representa un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo C1–C12 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo cicloalcoxi C3–C8 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1–C4 opcionalmente sustituido con un grupo fenilo, un grupo alcoxycarbonilo C1–C4, un
15 grupo amino, un grupo monoalquilamino C1–C6, un grupo dialquilamino C1–C6, un grupo alquilsulfonilo C1–C6, un grupo fenoxi o un grupo sililo sustituido con un grupo alquilo C1–C4 o un grupo fenilo), un grupo cicloalquilo C3–C8 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1–C4 opcionalmente sustituido con un
20 halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1–C4 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo hidroxilo, un grupo alcoxycarbonilo C1–C4, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C1–C6, un grupo dialquilamino C1–C6 o un grupo alquilsulfonilo C1–C6), un grupo alcoxi C1–C6 alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano o
25 un grupo alcoxi C1–C4), un grupo alquenilo C2–C9 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), un grupo alquinilo C2–C9 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo ciano, un grupo

cicloalquenilo C3–C8 (opcionalmente sustituido con halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), un grupo arilo C6–C12 opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de R^g, un grupo arilo C6–C12 alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de R^h, un grupo heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de Rⁱ, un grupo alquilo C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de R^j, un grupo acilo C1–C9 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), un grupo cicloalquilcarbonilo C3–C8, un grupo benzoílo, un grupo espiroalquilo C5–C12, un grupo adamantilo, un grupo sililo sustituido con 1 a 3 restos de grupo alquilo C1–C4 o un grupo fenilo, o R³⁰,



en donde,

R³⁰ es un sustituyente representado por la fórmula recién mencionada,

R³¹ y R³² representan, cada uno de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con un halógeno, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno, y R³¹ y R³² pueden formar un anillo conectándose directamente uno con el otro o a través de un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre,

R⁴ y R⁵ representan, cada uno de manera independiente, un átomo de hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), un grupo fenilo o un grupo cicloalquilo C3–C8 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), y R³ y R⁴ pueden formar un anillo,

R^c, R^d, R^e y R^f representan un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alcoxi C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo cicloalcoxi C3–C8
 5 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alcoxi C1–C4 alquilo C1–C4 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo fenilo o un grupo alcoxi C1–C4), un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo acilo C1–C6, un grupo alcoxycarbonilo C1–C4, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C1–C6, un grupo dialquilamino C1–C6, un
 10 grupo sulfanilo, un grupo alquilsulfanilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo alquilsulfinilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, o un grupo alquilsulfonilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno,

R^g, R^h, Rⁱ y R^j representan un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo
 15 amino, un grupo monoalquilamino C1–C6, un grupo dialquilamino C1–C6, un grupo acetamido, un grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo fenoxi o un grupo benciloxi), un grupo cicloalquilo C3–C8, un grupo alquenilo C2–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo ciano), un grupo alquinilo C2–C6
 20 opcionalmente sustituido con un halógeno o un grupo ciano, un grupo alcoxi C1–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C1–C4, un grupo amino, un grupo monoalquilamino C1–C6, un grupo dialquilamino C1–C6, un grupo arilo C6–C10 o un grupo heterocíclico de 3–10 miembros opcionalmente sustituido con un grupo oxo), un grupo alcoxi C1–C6
 25 alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo fenilo, un grupo fenoxi o un grupo benciloxi), un grupo cicloalcoxi C3–C8, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo oxo, un grupo carboxilo, un grupo sulfanilo, un grupo

alquilsulfanilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo
 alquilsulfinilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo
 fenilsulfonilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C1–C4, un grupo
 alquilsulfonilo C1–C6 opcionalmente sustituido con un halógeno, un grupo acilo
 5 C1–C6, un grupo alcoxicarbonilo C1–C4, un grupo fenilo (opcionalmente
 sustituido con un halógeno, un grupo ciano, un grupo trifluorometilo o un grupo
 hidroxilo), un grupo heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con
 un halógeno o un grupo oxo, un grupo fenoxi, un grupo arilo C6–C12 alcoxi C1–
 C6, un grupo alcoxi C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros o un grupo
 10 representado por la fórmula $R^{30}-CH_2-O-$ (R^{30} es como se definió anteriormente.).

Para el compuesto de la presente invención, una parte que es capaz de
 tener múltiples sustituyentes sobre la base de la estructura química puede poseer
 uno o varios sustituyentes opcionalmente seleccionados de un grupo de
 sustituyentes seleccionables cuando no está especificado el número de
 15 sustituyentes.

Asimismo, "opcionalmente sustituido" en la descripción de la presente
 invención significa que la sustitución puede realizarse tantas veces como sea
 posible según las estructuras químicas de los sustituyentes y el grupo a ser
 sustituido. Cuando están presentes varios sustituyentes, sus sustituyentes pueden
 20 ser iguales o diferentes. Por ejemplo, múltiples R^c pueden ser idénticos o
 diferentes cuando R^c está sustituido en múltiples sitios.

Por otra parte, la presente invención además incluye un solvato del
 compuesto de la presente invención y un solvato de una sal médicamente
 aceptable del compuesto de la presente invención.

25 Asimismo, la presente invención es una composición farmacéutica que
 contiene un compuesto de la presente invención o una sal médicamente
 aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

Asimismo, la presente invención es un regulador de la actividad de AR que contiene un compuesto de la presente invención o una sal médicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

5 Además, la presente invención es un agente terapéutico o profiláctico que contiene un compuesto de la presente invención o una sal médicamente aceptable del mismo como ingrediente activo para enfermedades relacionadas con AR, tales como sarcopenia, atrofia muscular por desuso, caquexia y/o distrofia muscular.

Efectos ventajosos de la invención

10 El compuesto de la presente invención es andrógeno no esteroide y SARM también. SARM puede aplicarse ampliamente en afecciones clínicas tales como atrofia muscular por desuso resultante de la inactividad causada por sarcopenia y postración o inmovilización por enyesado, caquexia (por ejemplo, cánceres, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal terminal y lo similar), o distrofia muscular (por ejemplo, distrofia de 15 Duchenne, distrofia miotónica y lo similar).

El compuesto de la presente invención posee ventajas tales como actividad selectiva de tejido, factibilidad de administración oral, selectividad de AR y la ausencia de efecto androgénico, en comparación con el andrógeno esteroide.

20 Descripción de formas de realización

Seguidamente se explicarán los términos que se usan solos o en combinación en la presente descripción. La explicación de cada sustituyente será común en cada sitio, a menos que se especifique particularmente otra cosa.

El término "C1–C6" significa que el número de átomos de carbono es 1 a 6.

25 Asimismo, "5–7 miembros" significa una estructura compuesta de 5–7 átomos que no son de hidrógeno.

El término "halógeno" en la presente invención se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

El significado de cada grupo en la presente descripción será explicado a continuación, pero el alcance del grupo no está limitado a los grupos que se
5 ilustran para cada ejemplificación.

El grupo alquilo en la presente invención es un grupo de hidrocarburo alifático de cadena lineal o ramificada. Ejemplos del grupo alquilo C1–C6 son grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo isobutilo, grupo ter–butilo, grupo pentilo, grupo isopentilo, grupo hexilo y lo similar.

10 El grupo cicloalquilo en la presente invención es un grupo de hidrocarburo alifático monocíclico. Ejemplos del grupo cicloalquilo C3–C8 son grupo ciclopropilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y lo similar.

El grupo alcoxi en la presente invención es un grupo formado por la unión del grupo alquilo antes mencionado a un átomo de oxígeno y capaz de enlazarse
15 a través del átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo alcoxi C1–C6 son grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo isobutoxi, grupo ter–butoxi, grupo pentiloxi, grupo isopentiloxi, grupo hexiloxi y lo similar.

El grupo cicloalcoxi en la presente invención es un grupo formado por la
20 unión del grupo cicloalquilo antes mencionado a un átomo de oxígeno y capaz de enlazarse a través del átomo de oxígeno. Ejemplos del grupo cicloalcoxi C3–C8 son grupo ciclopropiloxi, grupo ciclohexiloxi, grupo ciclooctiloxi y lo similar.

El grupo alcoxialquilo en la presente invención es un grupo formado por la unión del grupo alcoxi antes mencionado a un grupo alquilo y capaz de enlazarse
25 a través del grupo alquilo. Ejemplos del grupo alcoxialquilo C1–C6 son grupo metoximetilo, grupo metoxietilo, grupo metoxibutilo, grupo etoximetilo, grupo butoximetilo y lo similar.

El grupo alquilsulfanilo en la presente invención es un grupo formado por la unión del grupo alquilo antes mencionado a un átomo de azufre y capaz de enlazarse a través del átomo de azufre. Ejemplos del grupo alquilsulfanilo C1–C6 son grupo metilsulfanilo, grupo etilsulfanilo, grupo propilsulfanilo, grupo isopropilsulfanilo, grupo butilsulfanilo, grupo isobutilsulfanilo, grupo pentilsulfanilo, grupo isopentilsulfanilo, grupo hexilsulfanilo y lo similar.

El grupo alquenilo en la presente invención es un grupo formado por reemplazo de uno de los enlaces simples carbono–carbono del grupo alquilo antes mencionado con un enlace doble. Ejemplos del grupo alquenilo C2–C6 son grupo vinilo, grupo 2–propenilo, grupo 2–metil–2–butenilo y lo similar.

El grupo cicloalquenilo en la presente invención es un grupo formado por reemplazo de uno de los enlaces simples carbono–carbono del grupo cicloalquilo antes mencionado con un enlace doble. Ejemplos del grupo cicloalquenilo C3–C8 son grupo 2–ciclopenten–1–ilo, grupo 2–ciclohexen–1–ilo y lo similar.

El grupo alquinilo en la presente invención es un grupo formado por reemplazo de uno de los enlaces simples carbono–carbono del grupo alquilo antes mencionado con un enlace triple. Ejemplos de grupo alquinilo C2–C6 son grupo etinilo, grupo prop–1–in–1–ilo, grupo propargilo y lo similar.

El grupo alquilsulfonilo en la presente invención es un grupo formado por la unión del grupo alquilo antes mencionado a un grupo sulfonilo y capaz de enlazarse a través del grupo sulfonilo. Ejemplos del grupo alquilsulfonilo C1–C6 son grupo metilsulfonilo, grupo etilsulfonilo, grupo isopropilsulfonilo y lo similar.

El grupo monoalquilamino en la presente invención es un grupo compuesto de un grupo alquilo y un grupo amino. Ejemplos del grupo monoalquilamino C1–C6 son grupo metilamino, grupo etilamino, grupo propilamino, grupo isopropilamino, grupo butilamino, grupo isobutilamino, grupo sec–butilamino, grupo ter–butilamino, grupo pentilamino, grupo hexilamino y lo similar.

El grupo dialquilamino C1–C6 en la presente invención es un grupo amino en el cual la reacción de sustitución por dos grupos alquilo C1–C6, iguales o diferentes, se hace con el átomo de nitrógeno. Ejemplos del grupo dialquilamino C1–C6 son grupo dimetilamino, grupo dietilamino, grupo dipropilamino, grupo diisopropilamino, grupo dibutilamino, grupo diisobutilamino, grupo di(sec-butil)amino, grupo di(ter-butil)amino, grupo dipentilamino, grupo dihexilamino y lo similar.

El grupo arilo en la presente invención es un grupo que se forma retirando, de un hidrocarburo aromático que tiene uno o dos anillos, un átomo de hidrógeno unido a uno de los anillos. En el caso del arilo que tiene dos anillos, si un anillo es un hidrocarburo aromático, el otro anillo puede no ser aromático. Ejemplos de grupo arilo C6–C12 son grupo fenilo, grupo naftilo, grupo indenilo, grupo tetrahidronaftilo, grupo indanilo y lo similar.

El grupo arilo C6–C12 alquilo C1–C6 en la presente invención es un grupo formado por la sustitución de uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C1–C6 con el grupo arilo C6–C12. Ejemplos del grupo arilo C6–C12 alquilo C1–C6 son grupo bencilo, grupo fenetilo, grupo (2-naftil)metilo, grupo 3-fenilpropilo, grupo 4-fenilbutilo y lo similar.

El grupo heterocíclico en la presente invención se refiere a grupo heteroarilo y grupo heterocicloalquilo.

El grupo heteroarilo en la presente invención es un grupo que se forma retirando, de un heteroanillo aromático que contiene 1–5 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno y que tiene uno o dos anillos, un átomo de hidrógeno unido a uno de los anillos. También, en el caso de un grupo heteroarilo que tiene dos anillos, si un anillo es un anillo aromático, el otro anillo puede no ser aromático. Ejemplos de grupo heteroarilo de 3–12 miembros son grupo furanilo, grupo tienilo, grupo

pirrolilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo tiazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo tiadiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo piridinilo, grupo piridazinilo, grupo pirazinilo, grupo pirimidinilo, grupo quinolinilo, grupo isoquinolinilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotienilo, grupo indolilo, grupo indazolilo, grupo cromanilo, grupo benzotiazolilo, grupo bencimidazolilo, grupo benzoxazolilo, grupo dihidrobenzofuranilo, grupo dihidrobenzodioxinilo y lo similar.

El grupo heterocicloalquilo en la presente invención es un grupo que se forma retirando, de un heteroanillo alifático que contiene 1–4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, opcionalmente parcialmente insaturado o saturado y que tiene uno o dos anillos, un átomo de hidrógeno unido a uno de los anillos. Ejemplos de grupo heterocicloalquilo de 3–10 miembros son grupo morfolino, grupo piperidilo, grupo dioxolilo, grupo tetrahidrofuranilo, grupo tetrahidropiranilo, grupo tetrahidrotienilo y lo similar.

El grupo alquilo C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros en la presente invención es un grupo formado por la sustitución de uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo C1–C6 con el grupo heterocíclico de 3–12 miembros. Ejemplos de grupo alquilo C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros son grupo piridilmetilo, grupo tetrahidropiranilmetilo y lo similar.

El grupo arilo C6–C12 alcoxi C1–C6 en la presente invención es un grupo formado por la sustitución de uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C1–C6 con el arilo C6–C12. Ejemplos de grupo arilo C6–C12 alcoxi C1–C6 son grupo benciloxi, grupo fenetilo y lo similar.

El grupo alcoxi C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros en la presente invención es un grupo formado por la sustitución de uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi C1–C6 con el grupo heterocíclico de 3–12 miembros.

Ejemplos del grupo alcoxi C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros son grupo piridilmetoxi, grupo tetrahidropiranilmetoxi y lo similar.

El grupo acilo C1–C6 en la presente invención es un grupo formado por la unión de un grupo alquilo C1–C5 o un átomo de hidrógeno a un grupo carbonilo y capaz de enlazarse a través del grupo carbonilo. Ejemplos de grupo acilo C1–C6 son grupo formilo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo valerilo, grupo isovalerilo, grupo pivaloílo y lo similar.

El grupo alcoxicarbonilo C2–C4 en la presente invención es un grupo formado por la unión de un grupo alcoxi C1–C3 a un grupo carbonilo y capaz de enlazarse a través del grupo carbonilo. Ejemplos de grupo alcoxicarbonilo C2–C4 son grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo isopropoxicarbonilo y lo similar.

El grupo espiroalquilo en la presente invención es un grupo de hidrocarburo alifático que tiene una estructura de anillos espiro. Ejemplos de grupo espiroalquilo C5–C12 son grupo espiro[2.5]octilo y lo similar.

El compuesto de la presente invención es un compuesto representado por la fórmula (I) anterior.

Los siguientes compuestos se presentan como preferidos en los compuestos de la presente invención.

En la fórmula (I) antes mencionada,

X es un átomo de azufre o un átomo de oxígeno, y preferiblemente un átomo de azufre.

Z tiene una estructura de las seleccionadas de Z1 a Z3, preferiblemente Z1 o Z3, y más preferiblemente Z1.

A en Z es un arilo C6–C12 o un grupo heteroarilo de 5–12 miembros, el arilo C6–C12 es preferiblemente grupo fenilo o grupo naftilo, y el grupo heteroarilo de 5–12 miembros es preferiblemente grupo piridilo, grupo piridazilo, grupo

pirazinilo, grupo pironilo, grupo tiofenilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotiofenilo, grupo indolilo o grupo benzopirazinilo.

5 R^a es preferiblemente halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alcoxi C1–C6 opcionalmente sustituido con halógeno, grupo ciano o grupo pentafluoro sulfanilo.

10 $[R^a]_n$ –A es preferiblemente grupo fenilo, grupo 4–fluorofenilo, grupo 3,4–difluorofenilo, grupo 4–clorofenilo, grupo 2,4–diclorofenilo, grupo 4–(trifluorometil)fenilo, grupo 4–(trifluorometoxi)fenilo, grupo 4–cianofenilo, grupo 4–ciano–3–fluorofenilo, grupo 4–ciano–3–(trifluorometil)fenilo o grupo 6–(trifluorometil)piridin–3–ilo.

15 Z en conjunto es preferiblemente grupo 4–(trifluorometil)fenilo, grupo 4–cianofenilo, grupo 4–ciano–2–fluorofenilo, grupo 4–ciano–3–fluorofenilo, grupo 4–ciano–3–(trifluorometil)fenilo, grupo 6–(trifluorometil)piridin–3–ilo, grupo fenetilo, grupo 3–fluorofenetilo, grupo 4–fluorofenetilo, grupo 3,4–difluorofenetilo, grupo 4–clorofenetilo, grupo 2,4–diclorofenetilo, grupo 3,4–diclorofenetilo, grupo 4–(trifluorometil)fenetilo, grupo 4–(difluorometoxi)fenetilo, grupo 4–(trifluorometoxi)fenetilo, grupo 4–cianofenetilo, grupo 2–(1,3–benzodioxol–5–il)etilo, grupo 2–(4–cianopirazol–1–il)etilo, grupo trans–2–fenilciclopropilo o grupo
20 2–ciclohexiletilo.

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son preferiblemente átomo de hidrógeno, halógeno, grupo metilo o anillo de ciclopropano que contiene R^{11} y R^{13} .

25 R^1 es preferiblemente grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo carboxilo, grupo alcóxicarbonilo C1–C4, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6 o grupo alquilsulfonilo C1–C6), grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo alcoxi C1–C6 alquilo C1–C6

(opcionalmente sustituido con halógeno, grupo ciano, grupo hidroxilo o grupo alcoxi C1–C4), grupo arilo C6–C10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^c, grupo arilo C6–C10 alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^d, grupo heterocíclico de 3–10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^e o grupo alquilo C1–C6 heterocíclico de 3–10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^f, y más preferiblemente grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo carboxilo, grupo alcoxycarbonilo C1–C4, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6 o grupo alquilsulfonilo C1–C6) o grupo alcoxi C1–C6 alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano o grupo alcoxi C1–C4). R¹ es particularmente preferiblemente grupo metilo, grupo etilo, grupo ciclopropilo, grupo 4–hidroxibutilo, grupo 3–metoxipropilo, grupo 4–metoxibutilo, grupo trifluorometilo, grupo (tetrahidrofurano–3–il)metilo, grupo 3–piridilmetilo o grupo 4–piridilmetilo.

R² es preferiblemente átomo de hidrógeno, halógeno, grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo ciano) o grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno, más preferiblemente átomo de hidrógeno, halógeno o grupo alquilo C1–C4 opcionalmente sustituido con halógeno, y además preferiblemente átomo de cloro, átomo de bromo, grupo metilo, grupo etilo, grupo isopropilo, grupo ciclopropilo, grupo difluorometilo o grupo trifluorometilo.

R³ es preferiblemente átomo de hidrógeno, grupo alquilo C1–C9 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo alcoxi C1–C4), grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo alquenilo C2–C9 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo alcoxi C1–C4 alquilo C1–C4 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano o grupo alcoxi C1–C3), grupo arilo C6–C10

opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^g, grupo arilo C₆–C₁₀ alquilo C₁–C₃ opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^h, grupo heterocíclico de 5–10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de Rⁱ, grupo alquilo C₁–C₃ heterocíclico de 5–10 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 restos de R^j, o grupo acilo C₁–C₉.

Entre estos, el arilo C₆–C₁₀ es preferiblemente grupo fenilo o grupo naftilo. El grupo heterocíclico de 5–10 miembros es preferiblemente grupo piridilo, grupo piridazilo, grupo pirazinilo, grupo furilo, grupo tiofenilo, grupo oxazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo benzofuranilo, grupo benzotiofenilo, grupo benzotiazolilo, grupo indolilo, grupo benzopirazinilo, grupo benzoxadiazolilo, grupo benzotiadiazolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo dihidrobenzofuranilo, grupo benzodioxolilo, grupo dihidrobenzodioxinilo, grupo cromanilo, grupo indanilo o grupo tetrahidronaftilo. El grupo arilalquilo es preferiblemente grupo bencilo o grupo naftilmetilo. El grupo alquilo heterocíclico es preferiblemente grupo piridilmetilo, grupo tiofenilmetilo, grupo oxazolilmetilo o grupo tiazolilmetilo.

R^g y Rⁱ son preferiblemente halógeno, grupo hidroxilo, grupo dialquilamino C₁–C₃, grupo alquilo C₁–C₆ (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo fenoxi), grupo alcoxi C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alcoxi C₁–C₄ alquilo C₁–C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, grupo ciano, grupo alquilsulfinilo C₁–C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alquilsulfonilo C₁–C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, grupo fenoxi, grupo benciloxi o grupo piridilmetoxi.

R^h y R^j son preferiblemente halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo alcoxi C₁–C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alcoxi C₁–C₄ alquilo C₁–C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, o grupo ciano.

R⁴ es preferiblemente átomo de hidrógeno, halógeno o grupo alquilo C1–C4, y más preferiblemente átomo de hidrógeno.

R⁵ es preferiblemente átomo de hidrógeno.

En los compuestos de la presente invención, se prefiere el siguiente grupo
5 de compuestos. Es decir, es un grupo de compuestos,

en donde,

X es átomo de azufre o átomo de oxígeno,

Z es Z1,

A es grupo arilo C6–C12,

10 n es 1,

R^a es halógeno, grupo hidroxilo, grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo fenoxi o grupo benciloxi), grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alcoxi C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo carboxilo, grupo
15 carbamoílo opcionalmente sustituido con grupo alquilo C1–C4, grupo alcoxi C1–C4 o grupo benciloxi), grupo cicloalcoxi C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alcoxi C1–C4 alquilo C1–C4 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo alcoxi C1–C4 o grupo benciloxi), grupo fenoxi, grupo benciloxi, grupo ciano, grupo nitro, grupo carboxilo, grupo
20 acilo C1–C6, grupo alcoxycarbonilo C1–C4, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6, grupo carbamoílo opcionalmente sustituido con grupo alquilo C1–C4, grupo arilo C6–C12 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo ciano, grupo alquilo C1–C4 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo), grupo heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente
25 sustituido con halógeno, grupo sulfanilo opcionalmente sustituido con grupo alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alquilsulfinilo C1–C6

opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alquilsulfonilo C1–C6
opcionalmente sustituido con halógeno, o grupo pentafluorosulfanilo,

5 R^1 es grupo alquilo C1–C9 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo carboxilo, grupo alcóxicarbonilo C1–C4, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6 o grupo alquilsulfonilo C1–C6), o grupo alcoxí C1–C6 alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano o grupo alcoxí C1–C4),

10 R^2 es átomo de hidrógeno, halógeno, grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo ciano), o grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno,

15 R^3 es átomo de hidrógeno, halógeno, grupo alquilo C1–C12 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo carboxilo, grupo cicloalquilo C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo cicloalcoxí C3–C8 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo alcoxí C1–C4 opcionalmente sustituido con grupo fenilo, grupo alcóxicarbonilo C1–C4, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6, grupo alquilsulfonilo C1–C6, grupo fenoxi o grupo sililo sustituido con grupo alquilo C1–C4 o grupo fenilo), grupo cicloalquilo C3–C8 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano, grupo carboxilo, grupo alquilo C1–C4 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo alcoxí C1–C4 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo hidroxilo, grupo alcóxicarbonilo C1–C4, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6 o grupo alquilsulfonilo C1–C6), grupo alcoxí C1–C6 alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo ciano o grupo alcoxí C1–C4), grupo alquénilo C2–C9 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo ciano), grupo alquínilo C2–C9
25 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo ciano, grupo cicloalquénilo C3–C8

- (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo ciano), grupo arilo C6–C12 opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de R^g, grupo arilo C6–C12 alquilo C1–C6 opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de R^h, grupo heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de Rⁱ,
 5 grupo alquilo C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 5 restos de R^j, grupo acilo C1–C9 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo ciano), grupo cicloalquilcarbonilo C3–C8, grupo benzoílo, grupo espiroalquilo C5–C12, grupo adamantilo, grupo sililo sustituido con 1 a 3 restos de grupo alquilo C1–C4 o grupo fenilo, o R³⁰,
- 10 R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno,
- R^g, R^h, Rⁱ y R^j son halógeno, grupo hidroxilo, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6, grupo acetamido, grupo alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo fenoxi o grupo benciloxi), grupo cicloalquilo C3–C8, grupo alquenilo C2–C6
 15 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo o grupo ciano), grupo alquinilo C2–C6 opcionalmente sustituido con halógeno o grupo ciano, grupo alcoxi C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo hidroxilo, grupo alcoxi C1–C4, grupo amino, grupo monoalquilamino C1–C6, grupo dialquilamino C1–C6, grupo arilo C6–C10 o grupo heterocíclico de 3–10 miembros
 20 opcionalmente sustituido con grupo oxo), grupo alcoxi C1–C6 alquilo C1–C6 (opcionalmente sustituido con halógeno, grupo fenilo, grupo fenoxi o grupo benciloxi), grupo cicloalcoxi C3–C8, grupo ciano, grupo nitro, grupo oxo, grupo carboxilo, grupo sulfanilo, grupo alquilsulfanilo C1–C6 opcionalmente sustituido con halógeno, grupo alquilsulfinilo C1–C6 opcionalmente sustituido con halógeno,
 25 grupo fenilsulfonilo opcionalmente sustituido con grupo alquilo C1–C4, grupo alquilsulfonilo C1–C6 opcionalmente sustituido con halógeno, grupo acilo C1–C6, grupo alcoxicarbonilo C1–C4, grupo fenilo (opcionalmente sustituido con

halógeno, grupo ciano, grupo trifluorometilo o grupo hidroxilo), grupo heterocíclico de 3–12 miembros opcionalmente sustituido con halógeno o grupo oxo, grupo fenoxi, grupo arilo C6–C12 alcoxi C1–C6, grupo alcoxi C1–C6 heterocíclico de 3–12 miembros, o grupo representado por la fórmula $R^{30}-CH_2-O-$.

- 5 El compuesto de la presente invención tiene un excelente efecto de regulación de la actividad en un receptor de andrógeno. Seguidamente se ilustran ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención.

Tabla 1

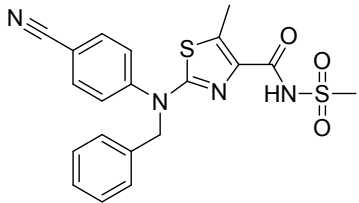
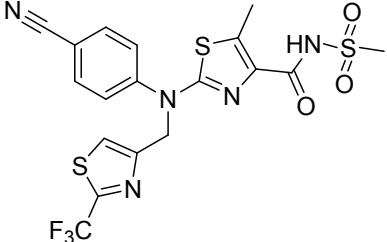
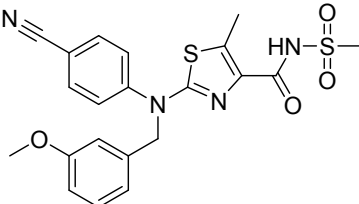
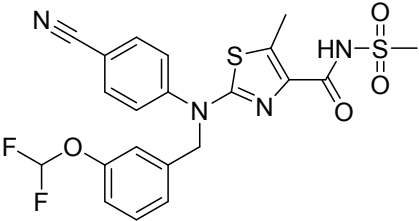
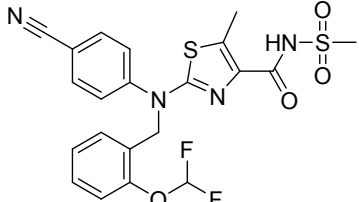
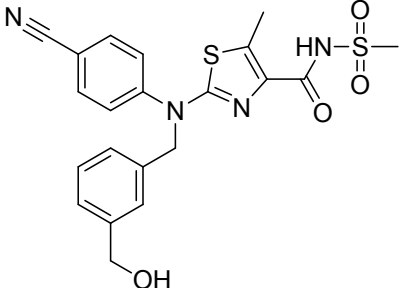
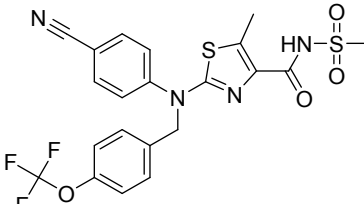
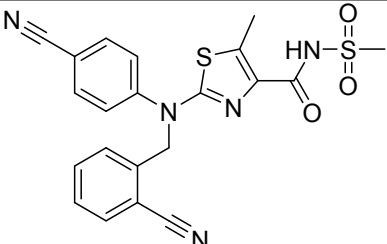
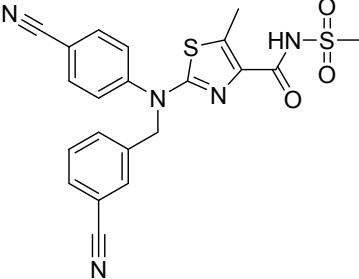
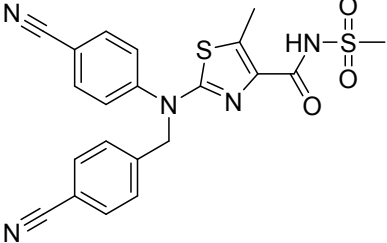
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	

Tabla 2

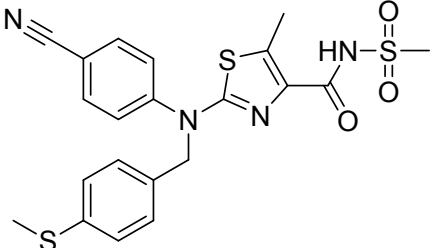
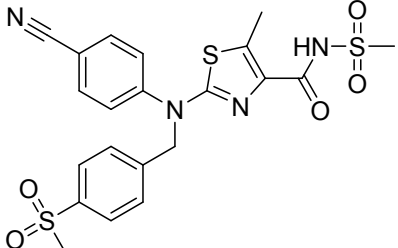
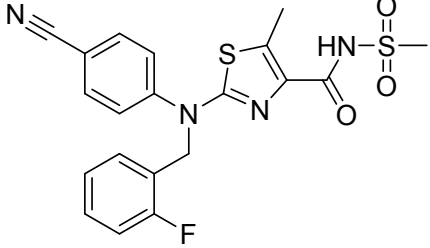
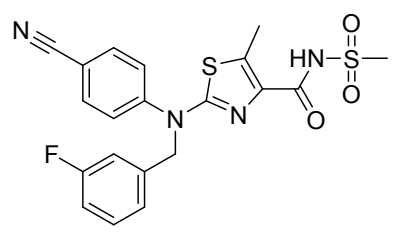
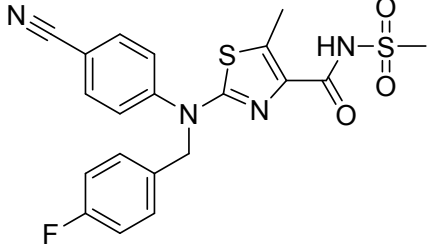
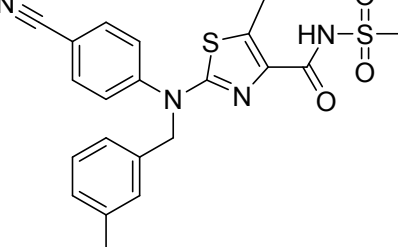
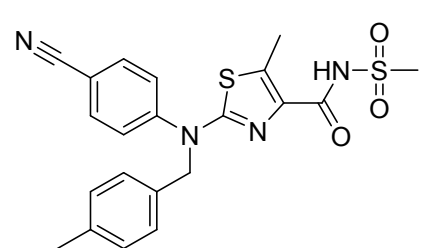
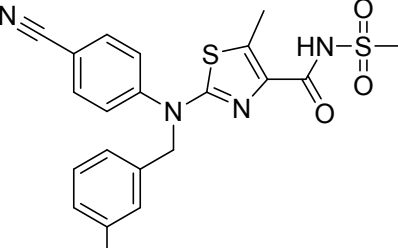
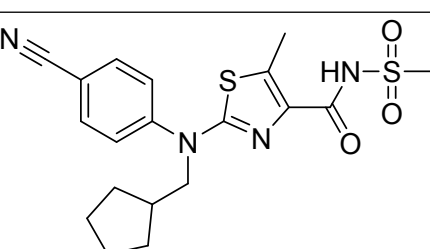
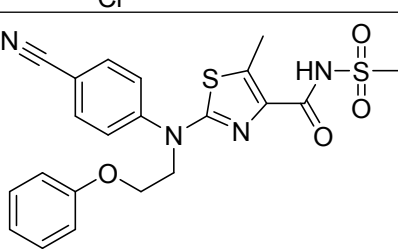
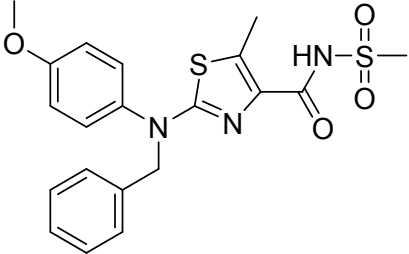
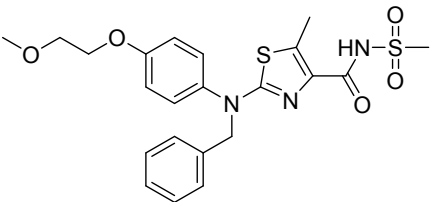
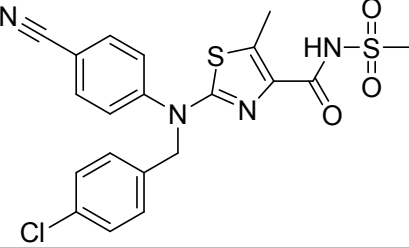
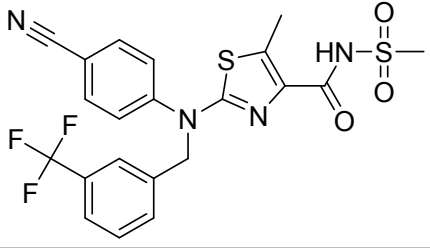
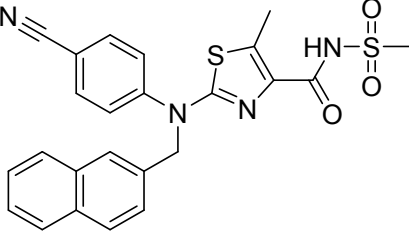
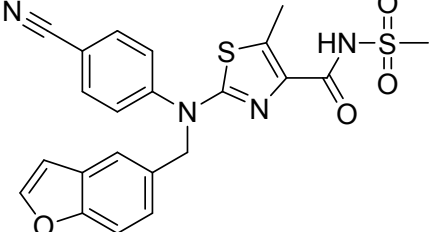
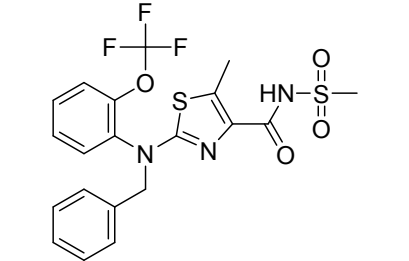
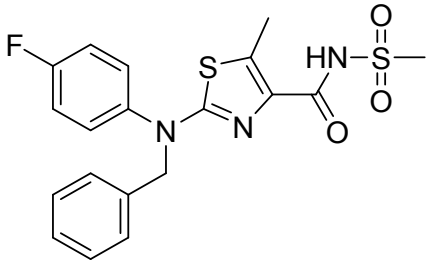
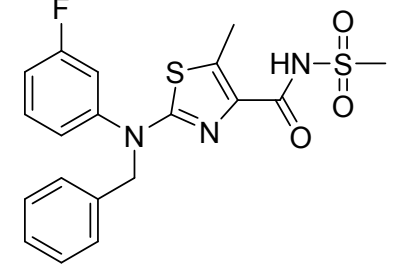
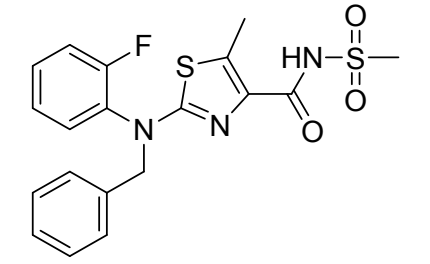
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

Tabla 3

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

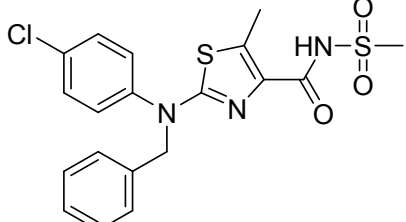
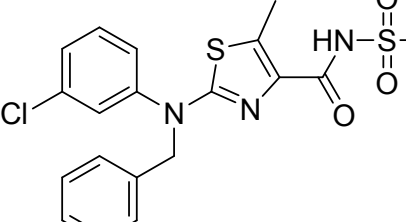
31		32	
----	---	----	---

Tabla 4

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43		44	

Tabla 5

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

Tabla 6

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

Tabla 7

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	

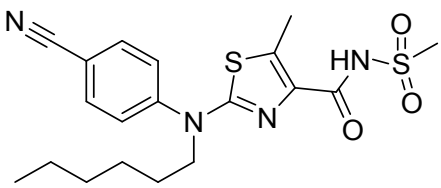
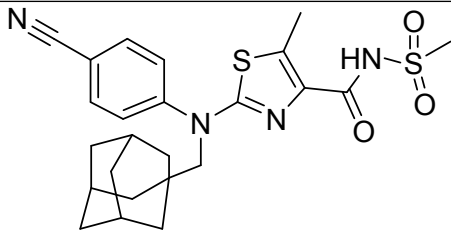
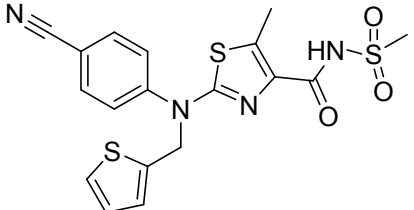
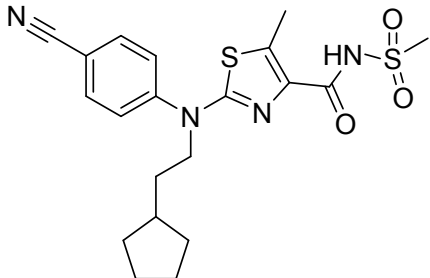
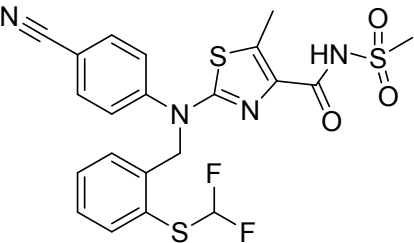
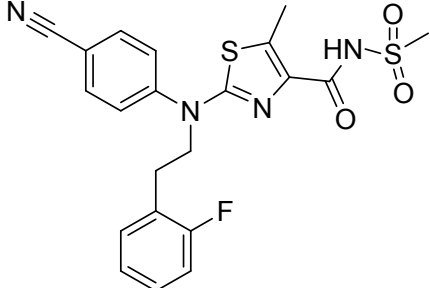
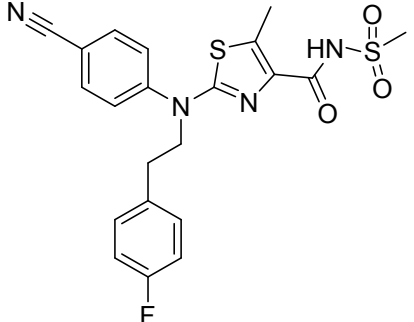
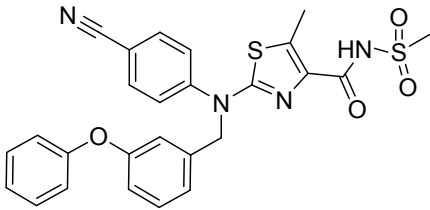
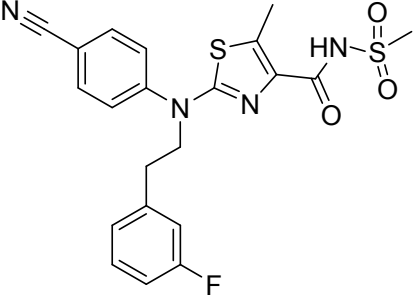
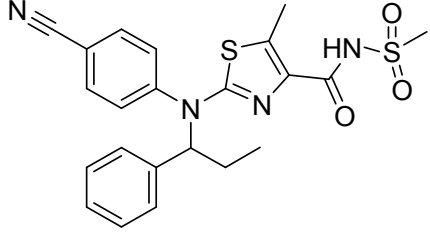
75		76	
----	---	----	---

Tabla 8

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	

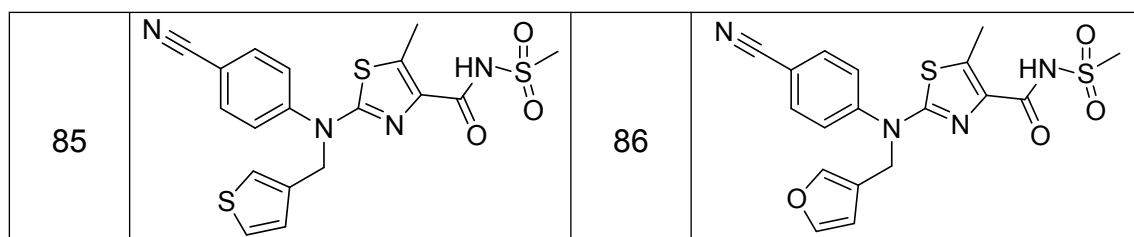


Tabla 9

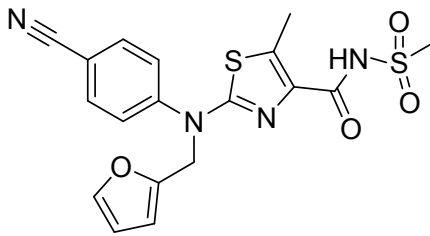
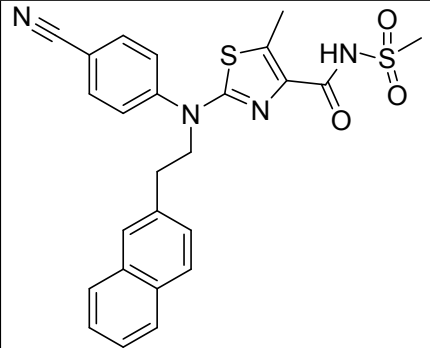
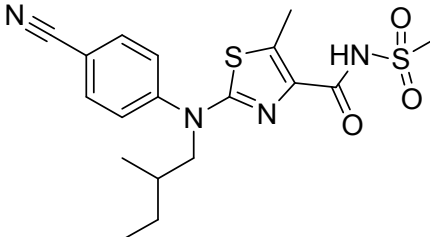
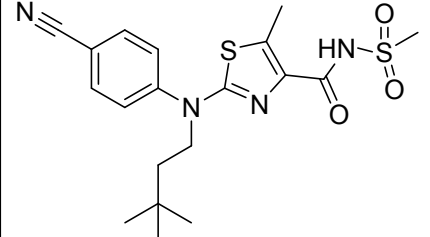
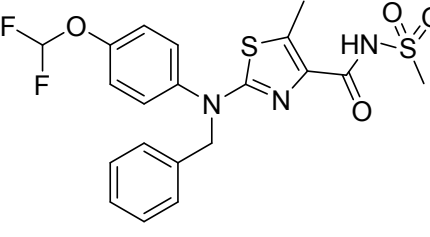
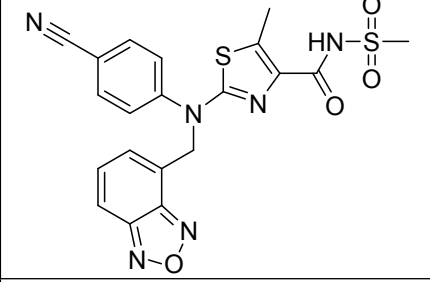
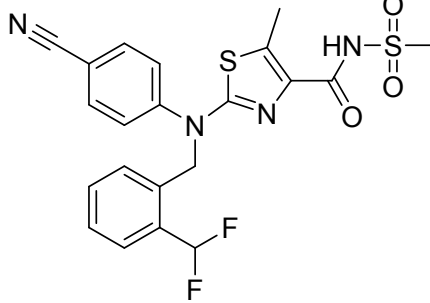
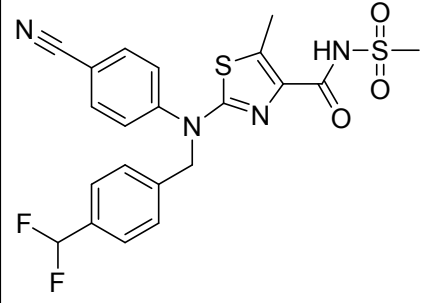
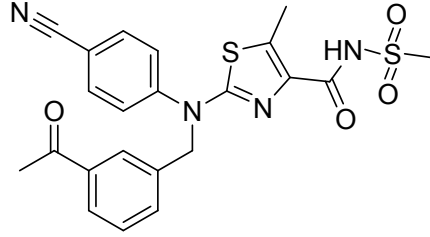
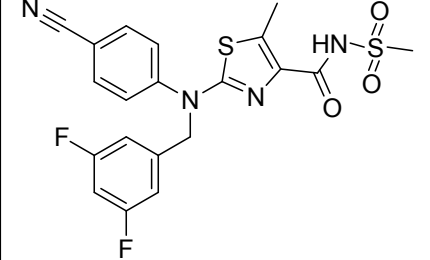
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

Tabla 10

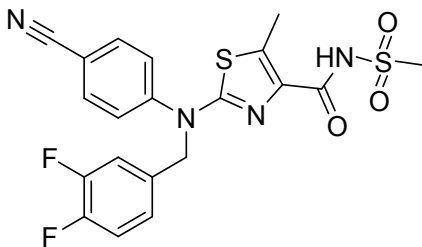
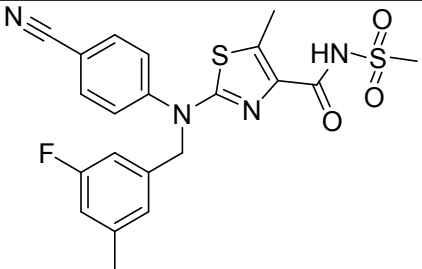
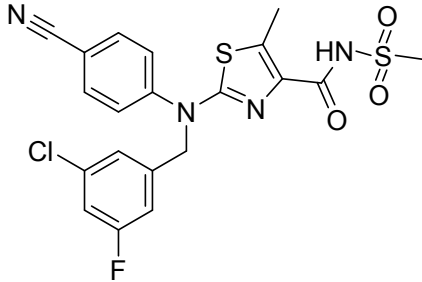
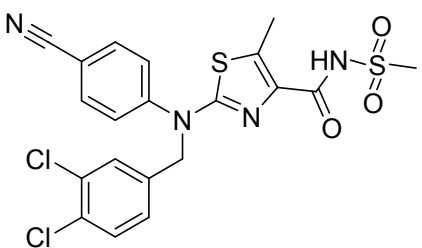
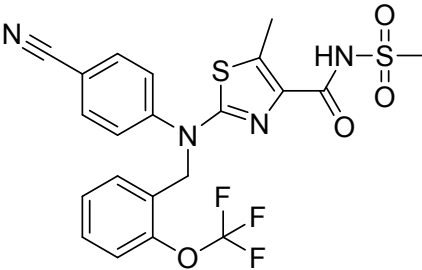
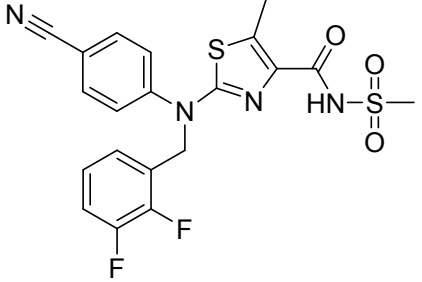
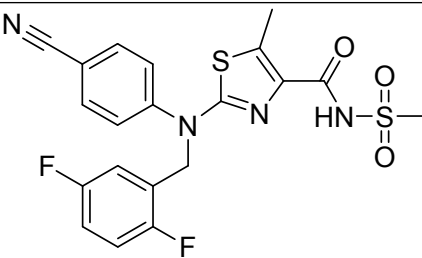
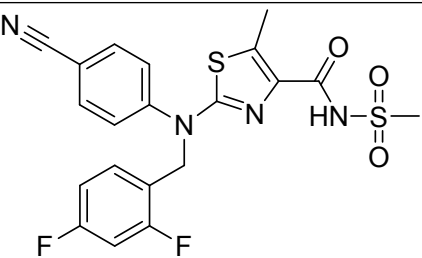
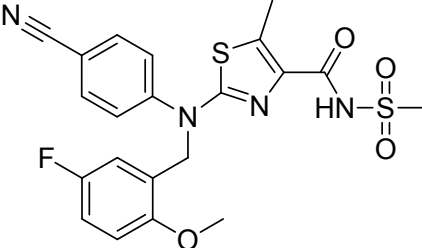
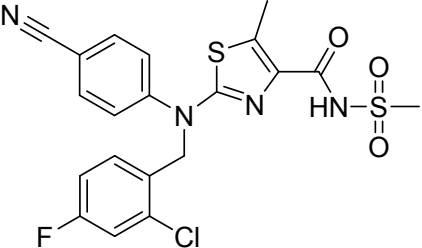
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	

Tabla 11

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	

Tabla 12

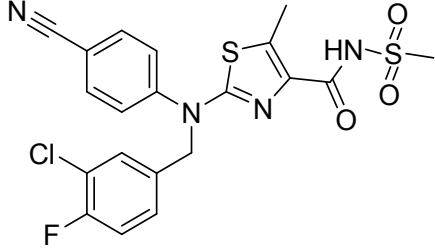
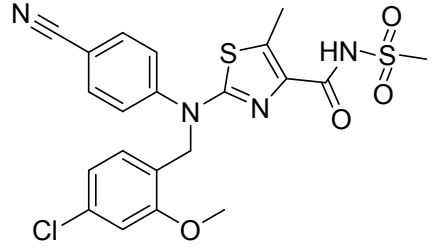
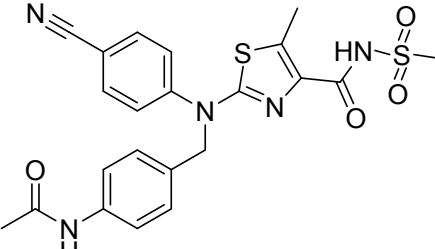
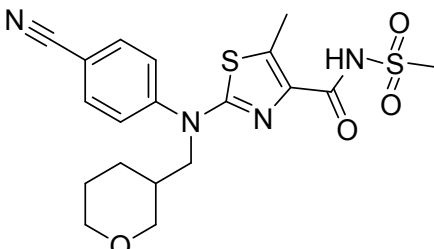
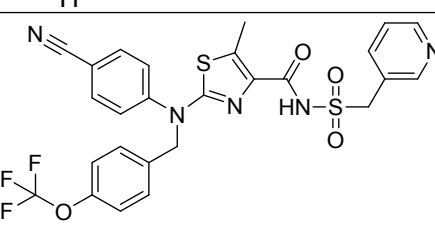
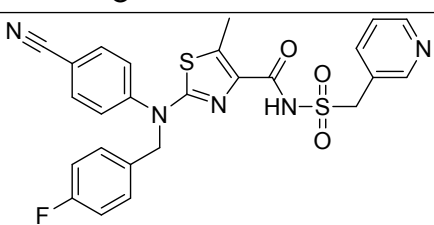
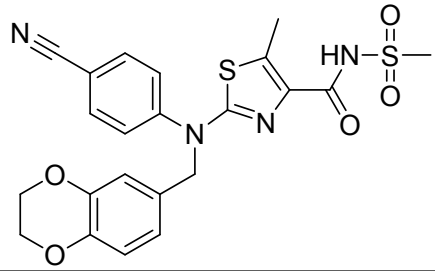
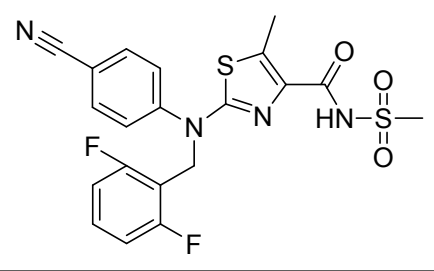
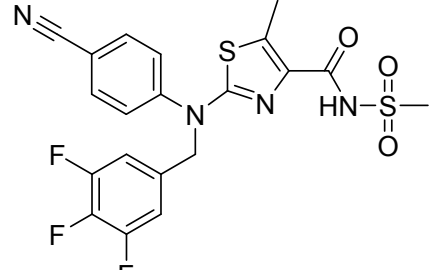
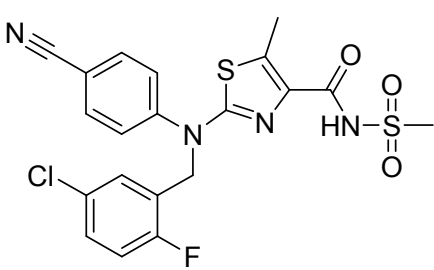
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	

Tabla 13

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	
135		136	

Tabla 14

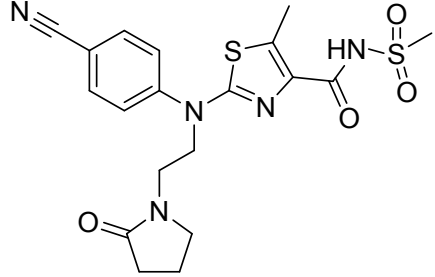
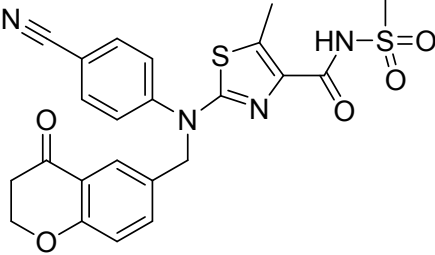
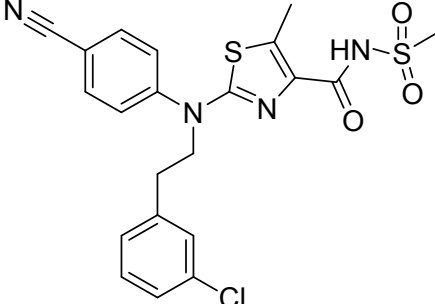
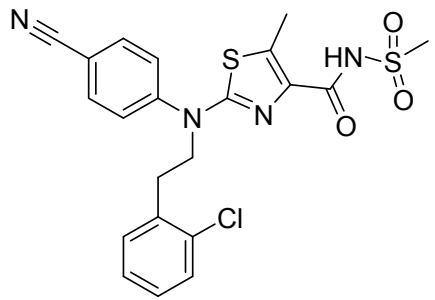
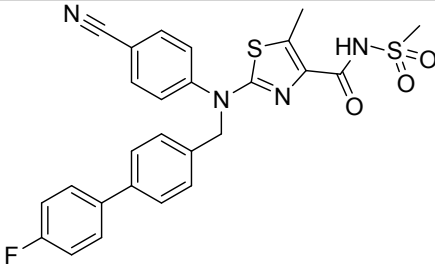
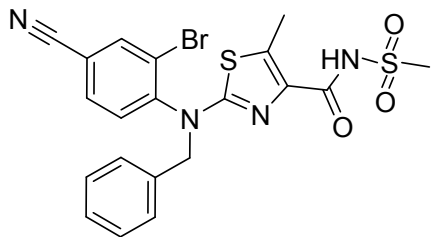
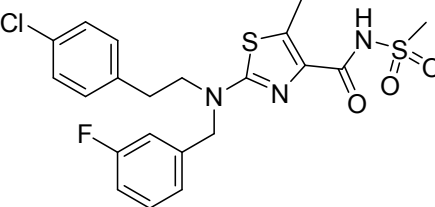
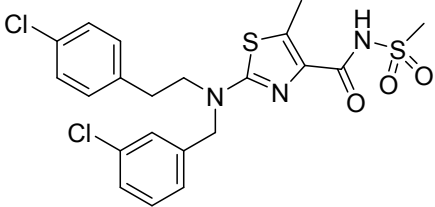
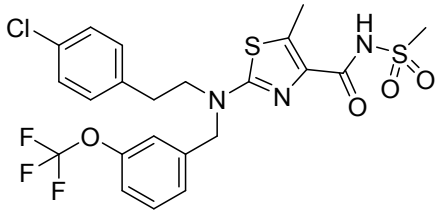
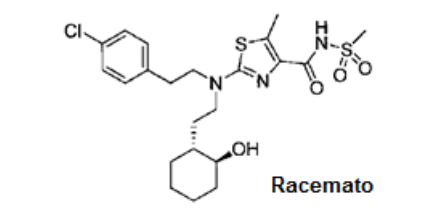
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

Tabla 15

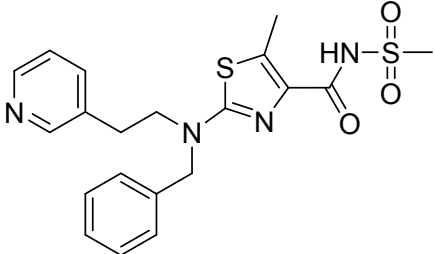
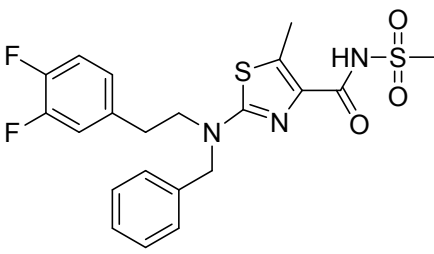
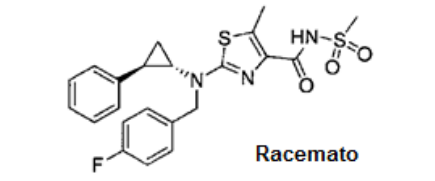
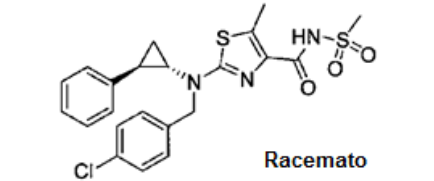
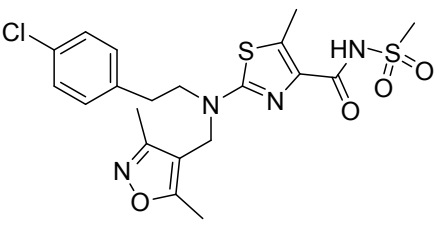
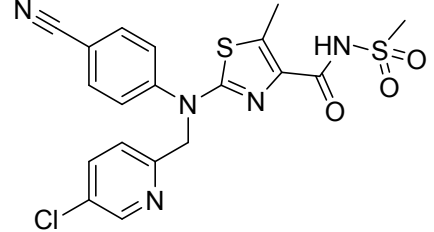
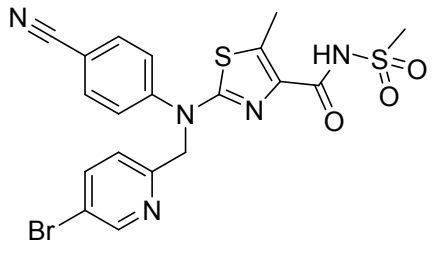
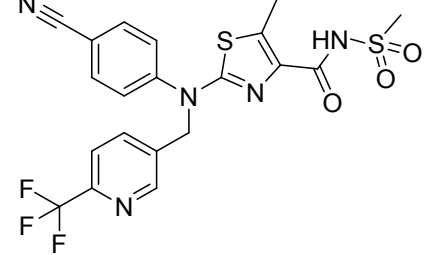
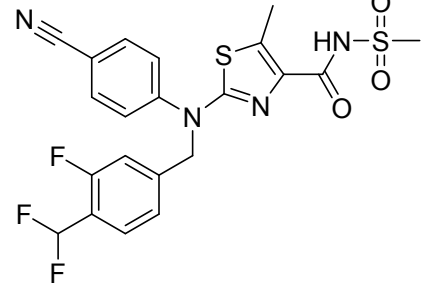
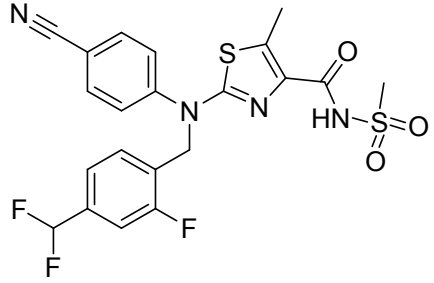
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
147		148	
149	 Racemato	150	 Racemato
151		152	
153		154	
155		156	

Tabla 16

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
157		158	
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	

Tabla 17

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

Tabla 18

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	
187		188	

Tabla 19

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	

Tabla 20

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	

Tabla 21

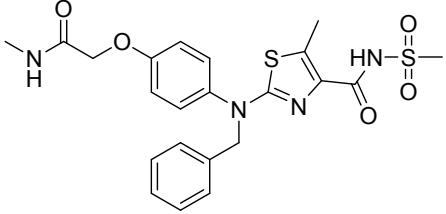
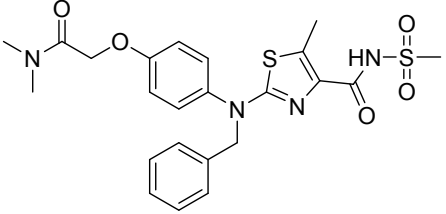
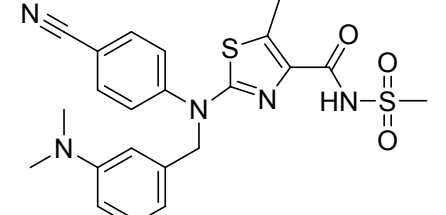
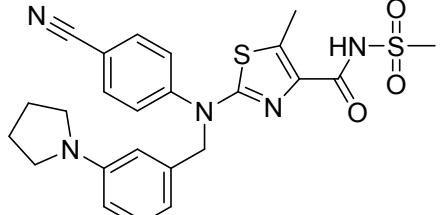
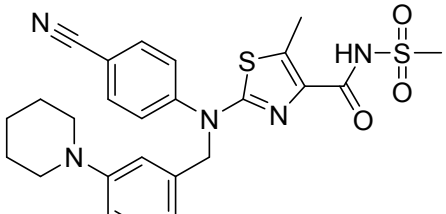
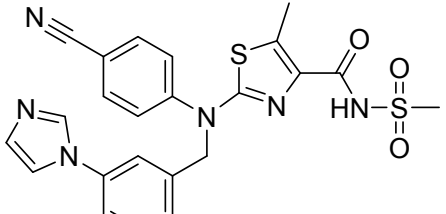
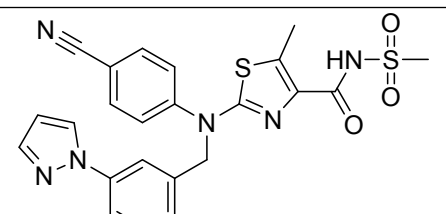
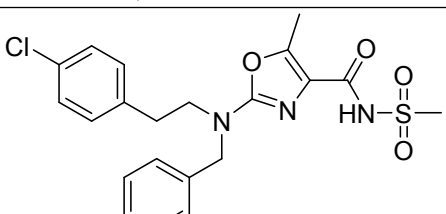
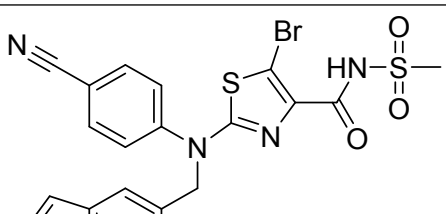
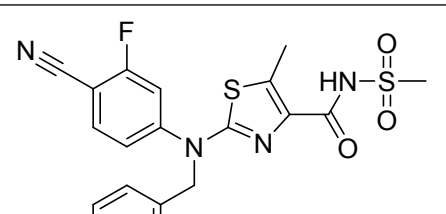
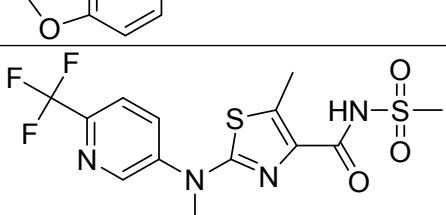
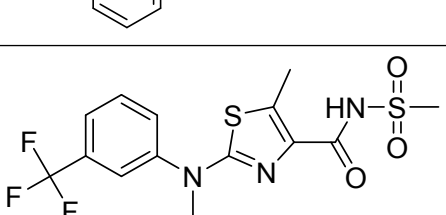
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

Tabla 22

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	

Tabla 23

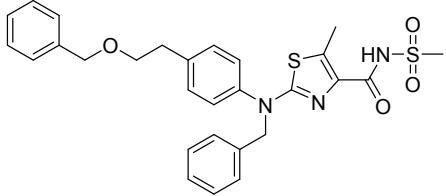
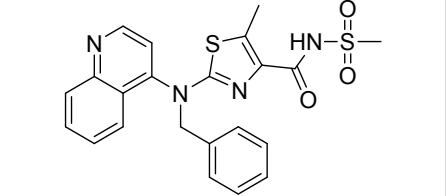
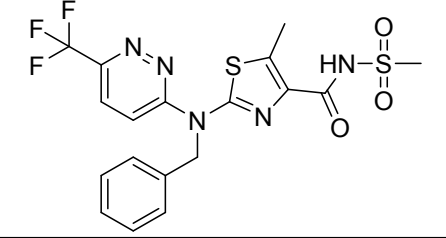
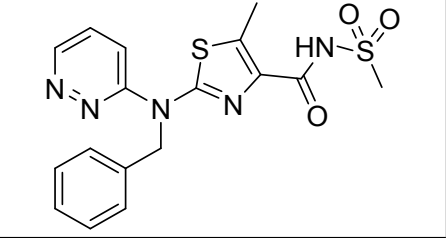
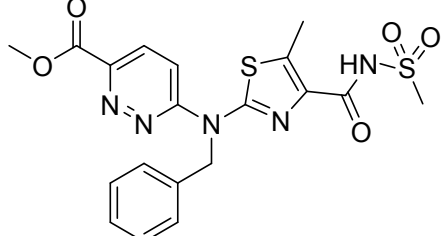
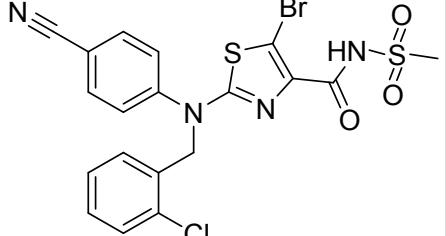
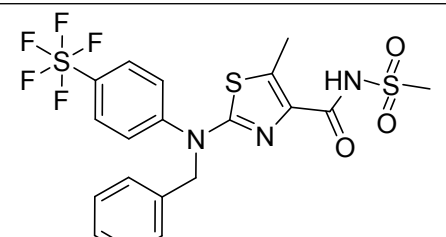
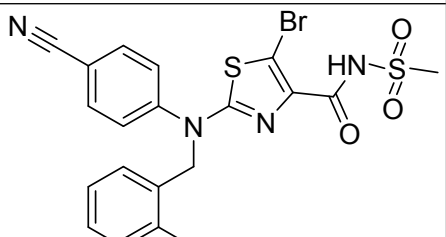
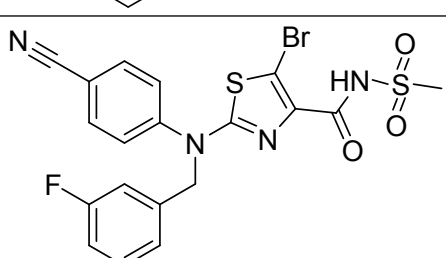
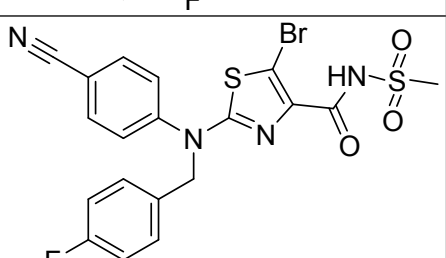
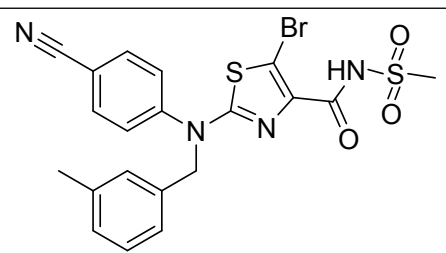
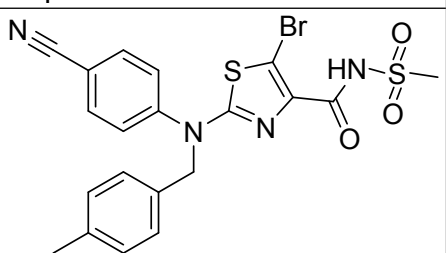
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	

Tabla 24

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
247		248	
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	

Tabla 25

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
257		258	
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	

Tabla 26

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

Tabla 27

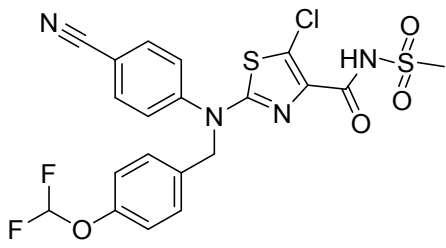
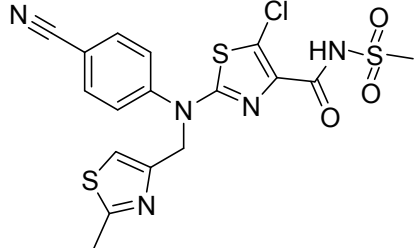
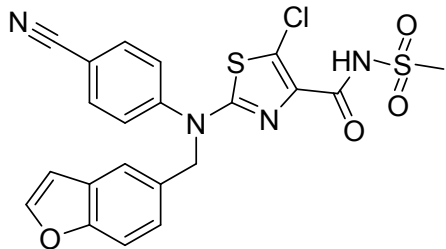
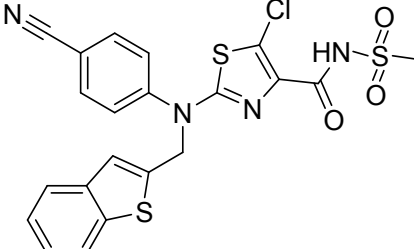
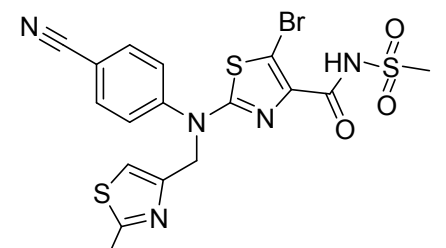
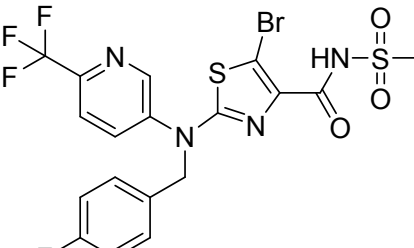
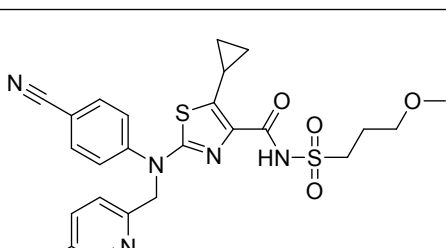
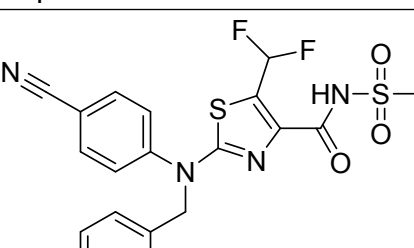
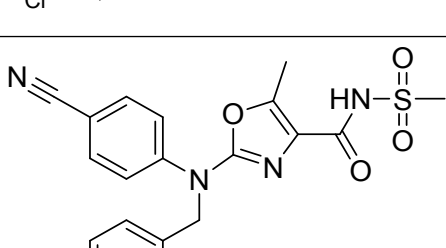
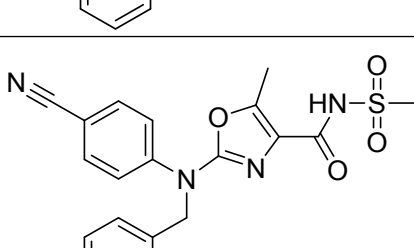
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	

Tabla 28

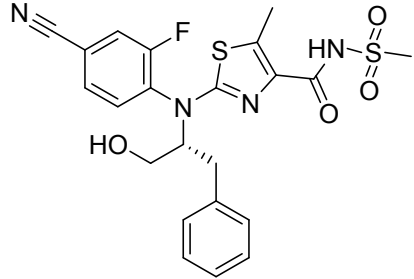
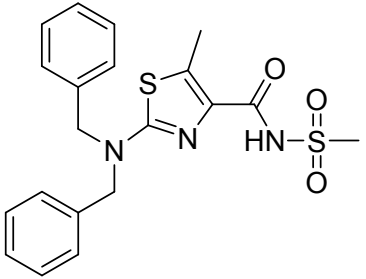
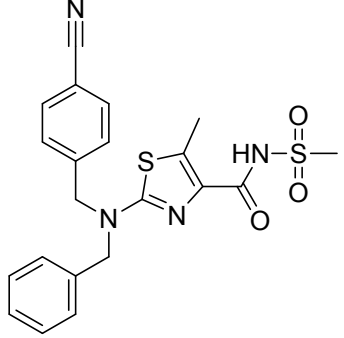
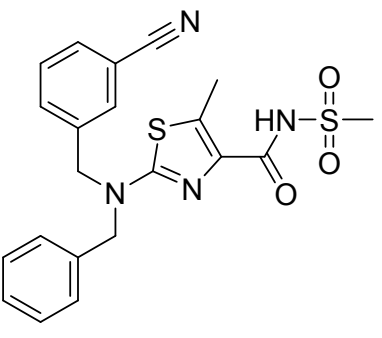
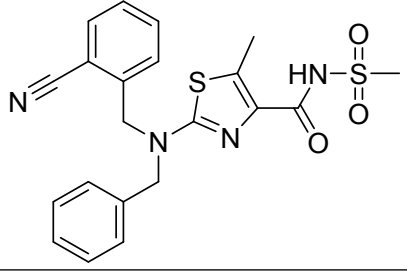
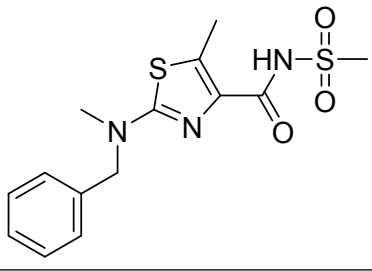
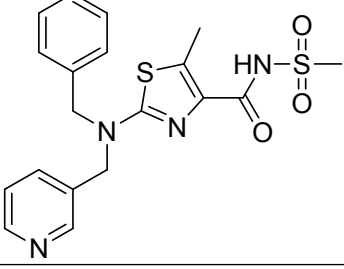
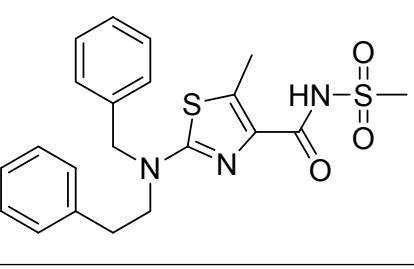
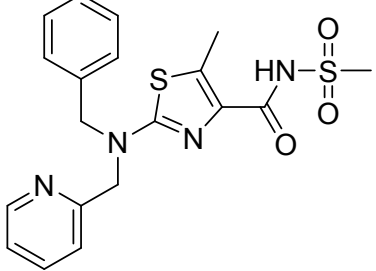
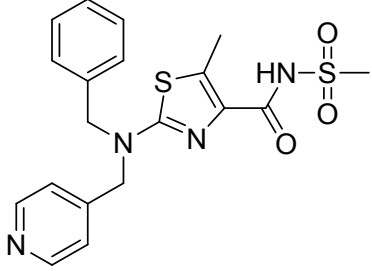
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
287		288	
289		290	
291		292	
293		294	
295		296	

Tabla 29

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	

Tabla 30

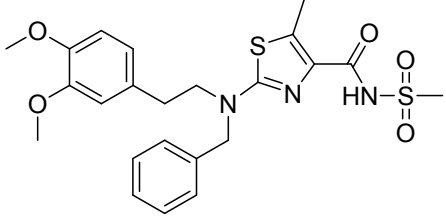
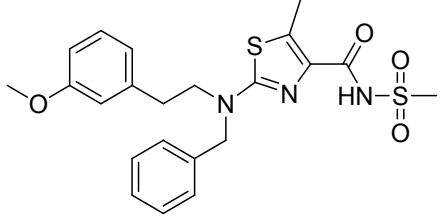
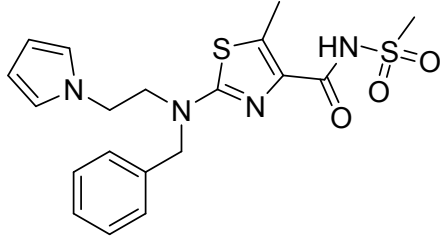
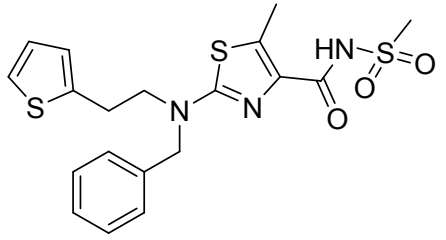
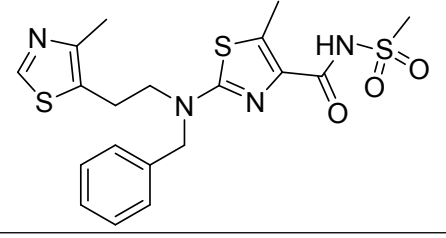
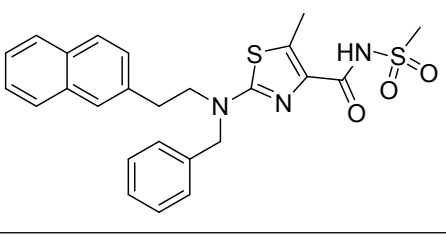
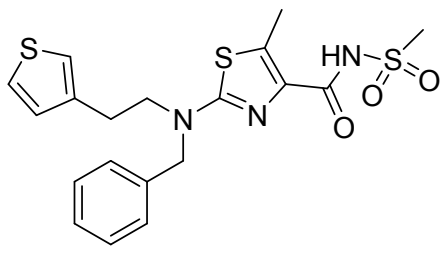
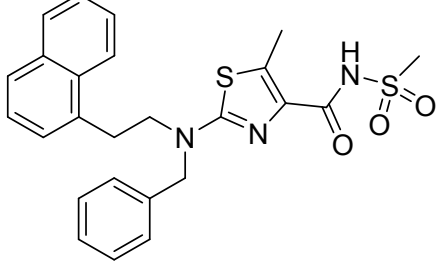
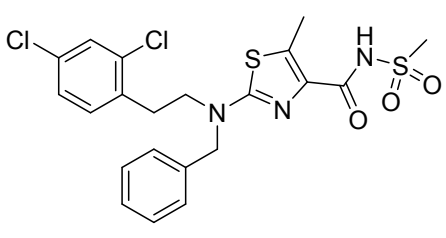
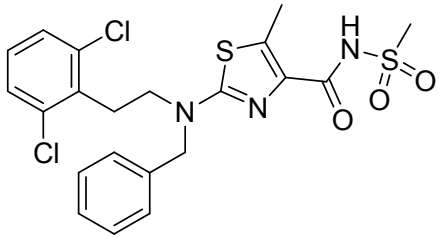
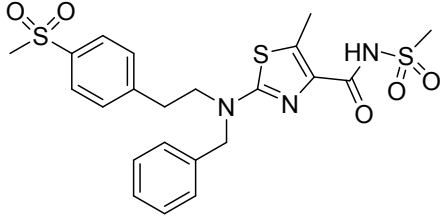
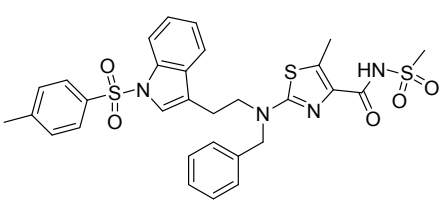
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	
317		318	

Tabla 31

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

Tabla 32

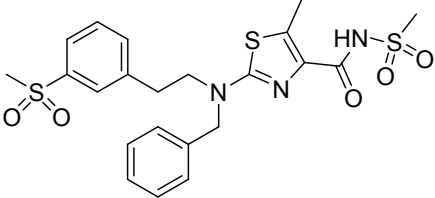
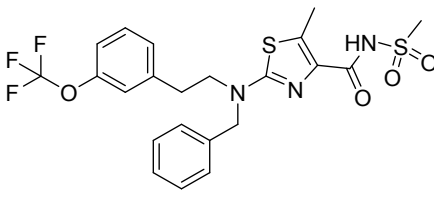
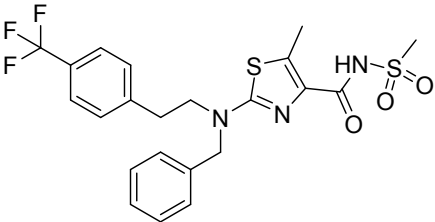
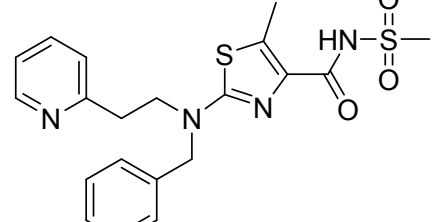
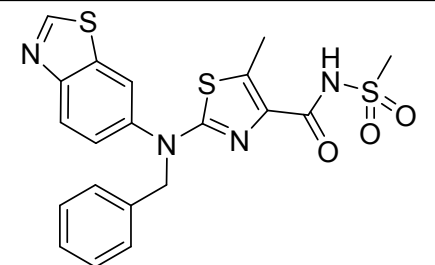
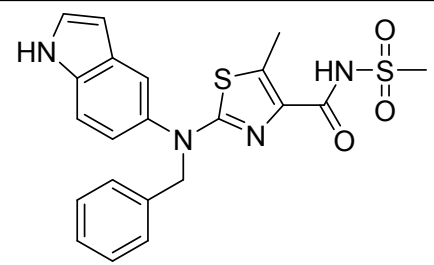
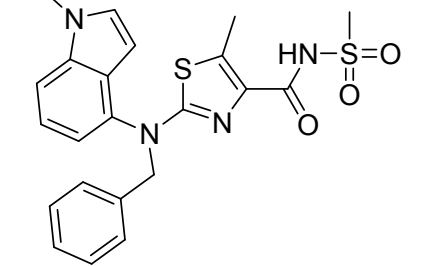
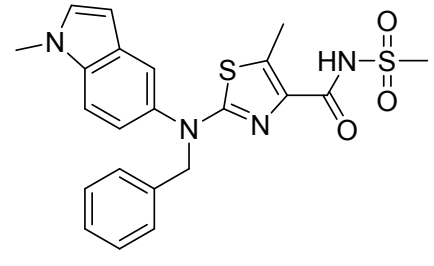
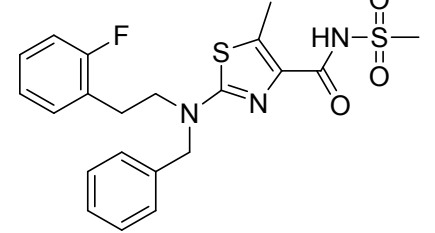
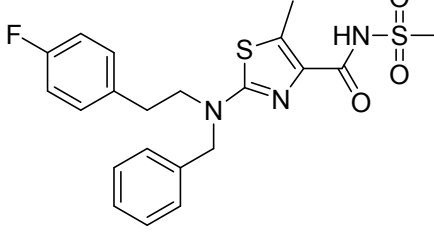
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
331		332	
333		334	
335		336	
337		338	
339		340	

Tabla 33

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
341		342	
343		344	
345		346	
347		348	
349		350	
351		352	

Tabla 34

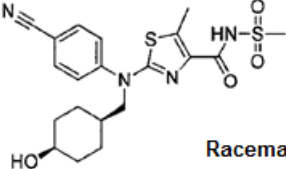
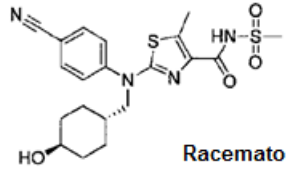
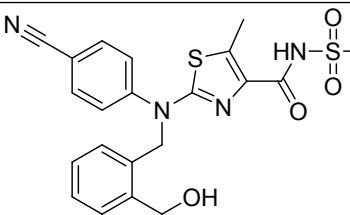
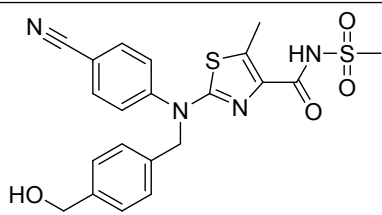
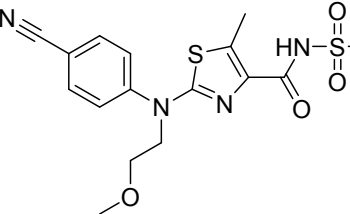
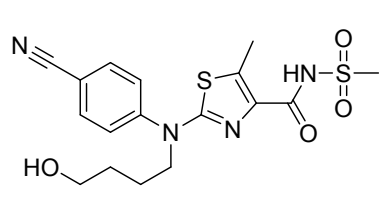
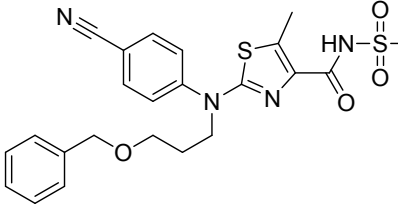
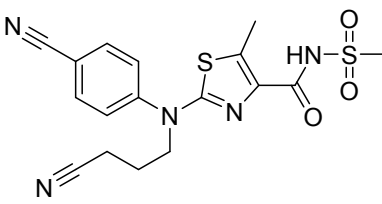
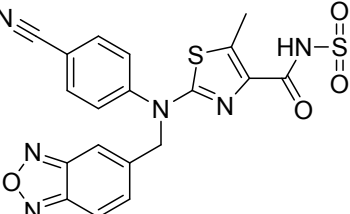
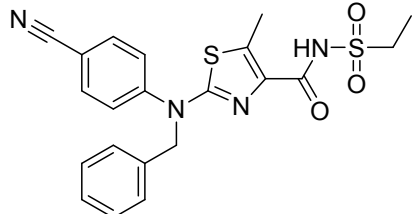
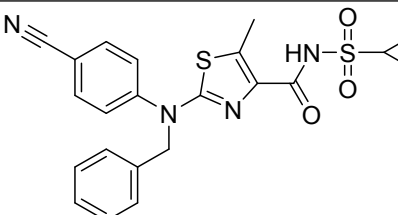
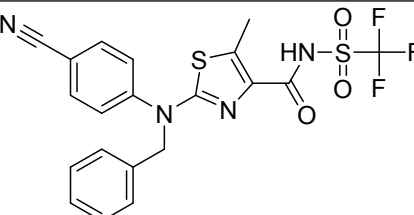
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
353	 Racemato	354	 Racemato
355		356	
357		358	
359		360	
361		362	
363		364	

Tabla 35

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
365		366	
367		368	
369		370	
371		372	
373		374	
375		376	

Tabla 36

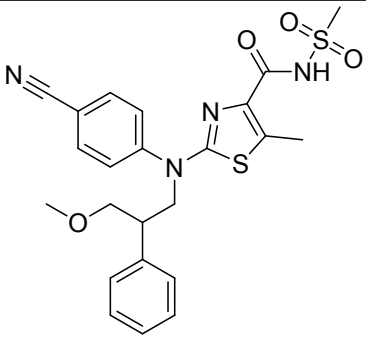
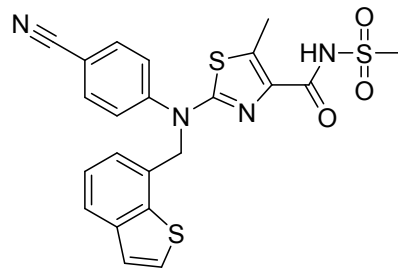
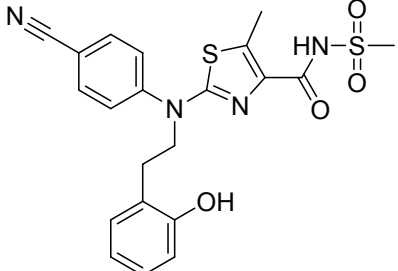
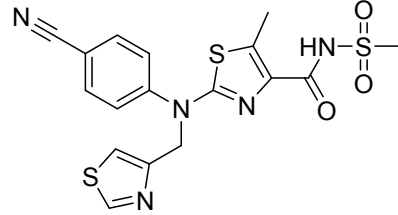
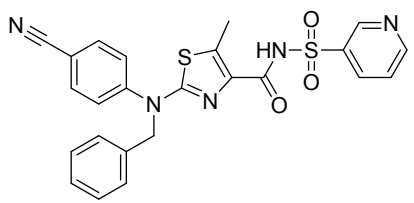
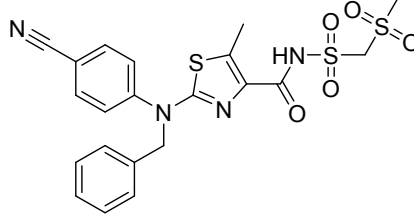
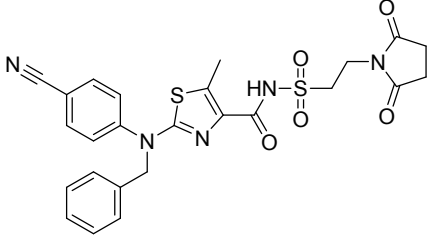
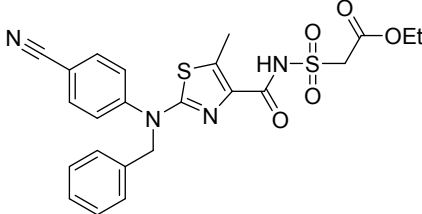
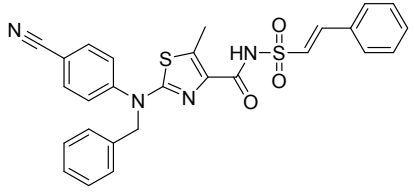
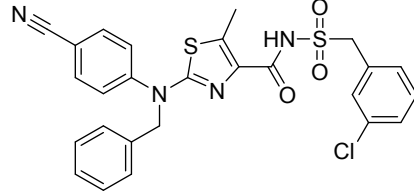
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
377		378	
379		380	
381		382	
383		384	
385		386	

Tabla 37

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
387		388	
389		390	
391		392	
393		394	
395		396	
397		398	

Tabla 38

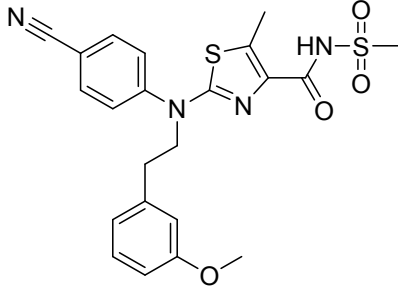
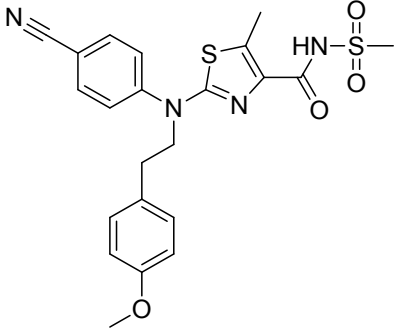
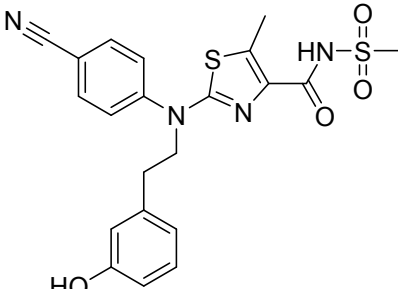
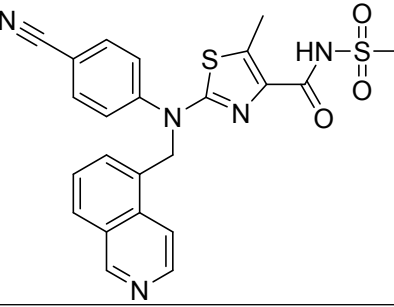
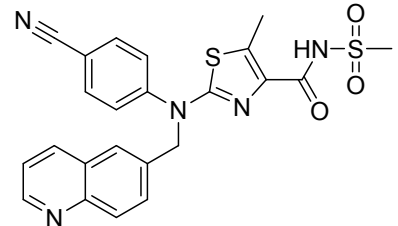
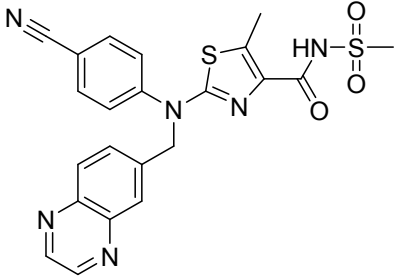
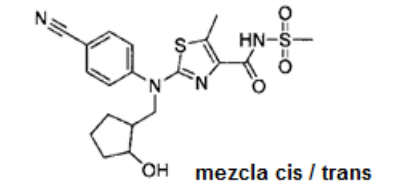
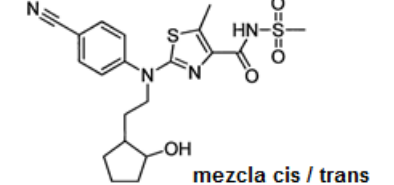
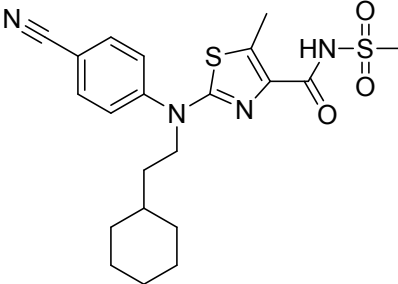
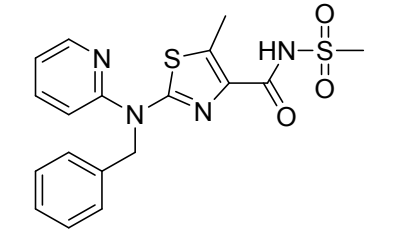
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
399		400	
401		402	
403		404	
405		406	
407		408	

Tabla 39

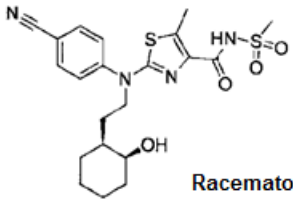
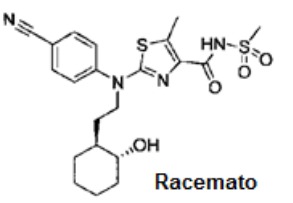
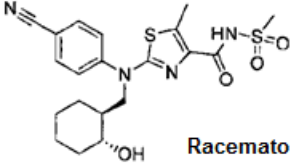
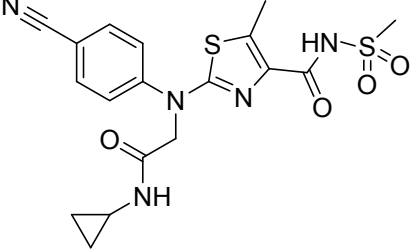
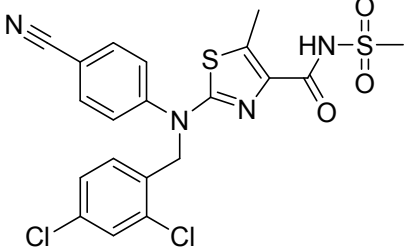
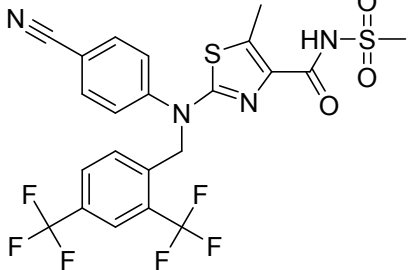
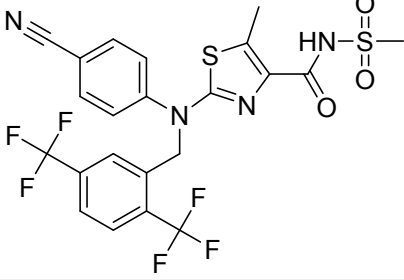
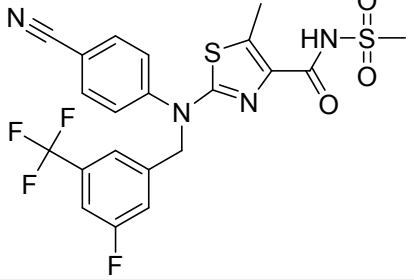
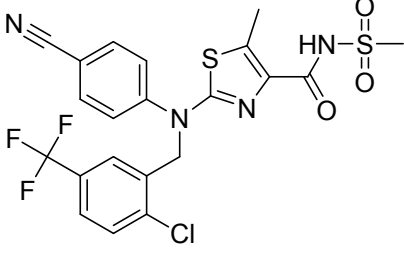
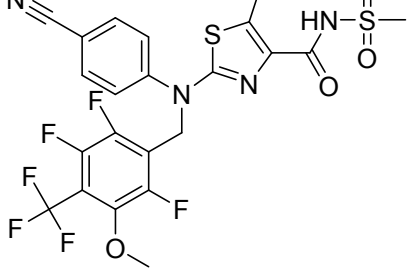
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
409	 Racemato	410	 Racemato
411	 Racemato	412	
413		414	
415		416	
417		418	

Tabla 40

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
419		420	
421		422	
423		424	
425		426	
427		428	
429		430	

Tabla 41

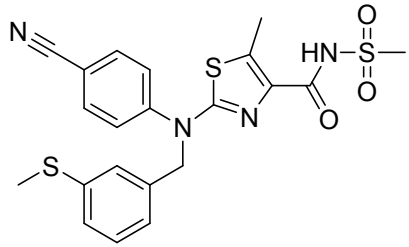
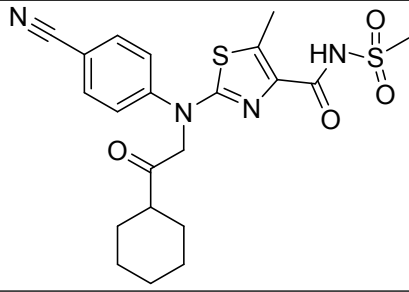
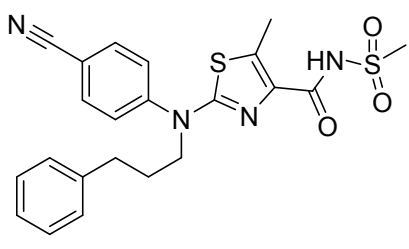
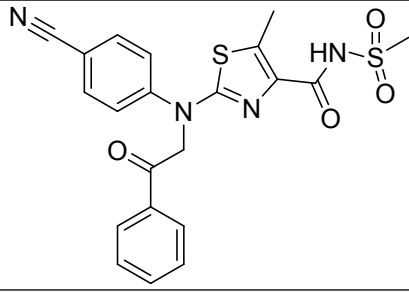
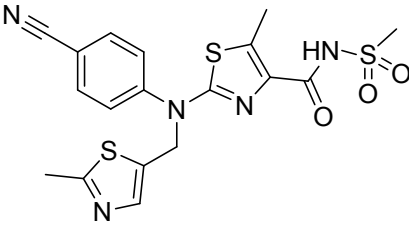
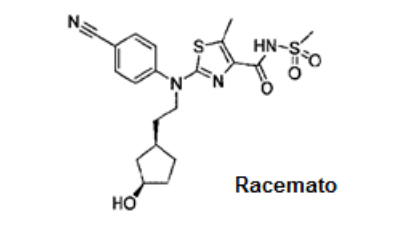
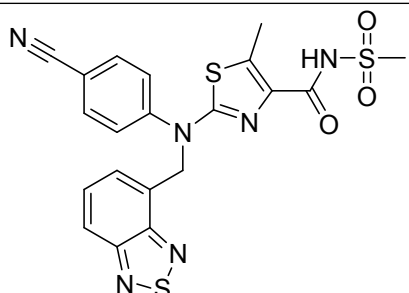
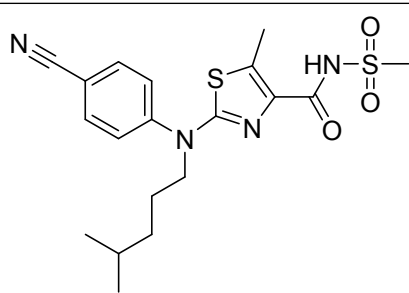
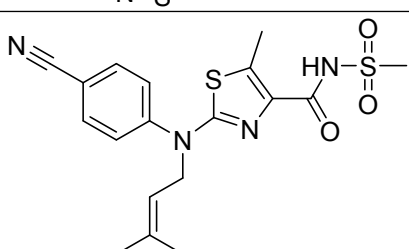
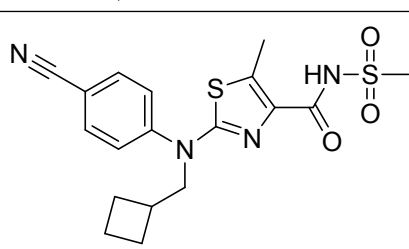
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
431		432	
433		434	
435		436	
437		438	
439		440	

Tabla 42

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
441		442	
443		444	
445		446	
447		448	
449		450	

Tabla 43

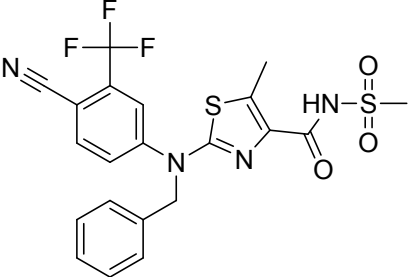
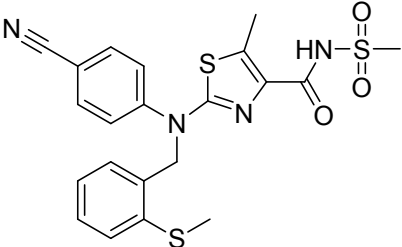
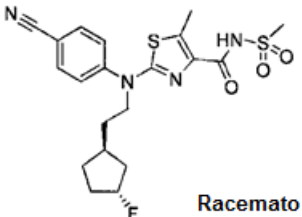
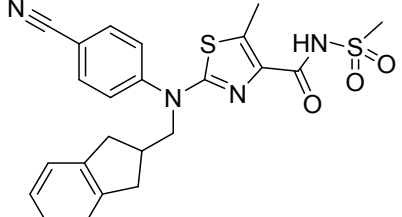
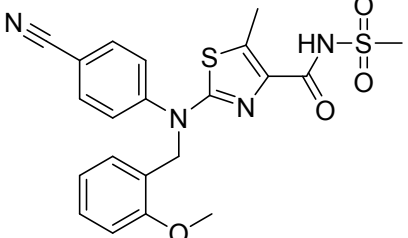
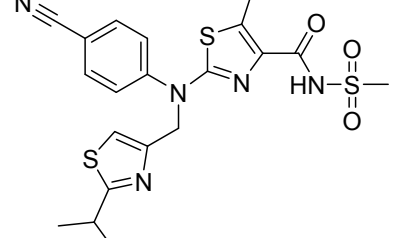
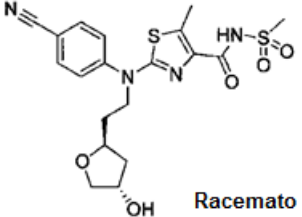
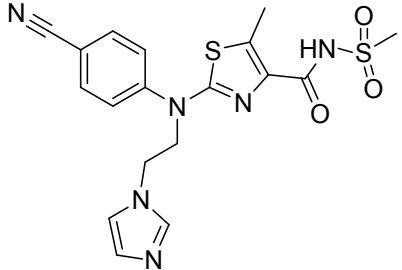
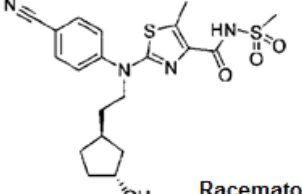
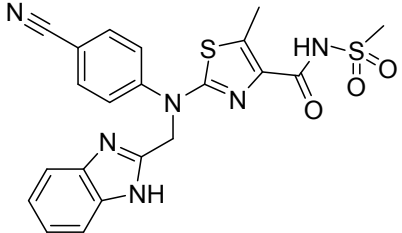
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
451		452	
453	 Racemato	454	
455		456	
457	 Racemato	458	
459	 Racemato	460	

Tabla 44

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
461		462	
463		464	
465		466	
467		468	
469		470	

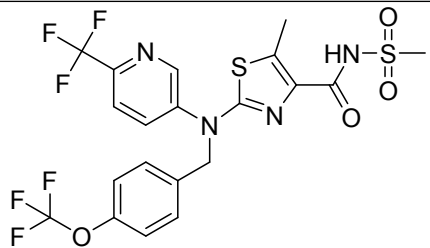
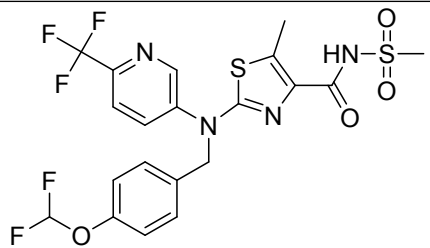
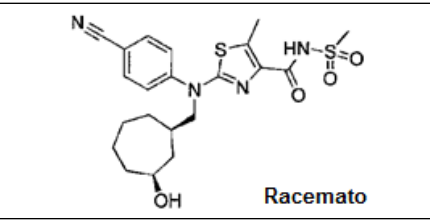
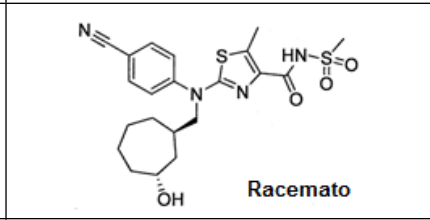
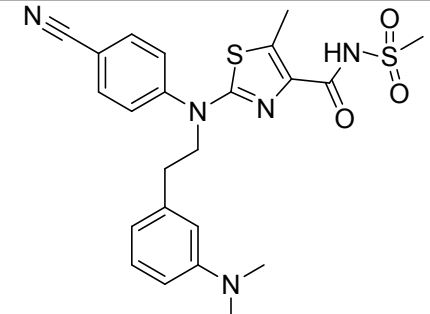
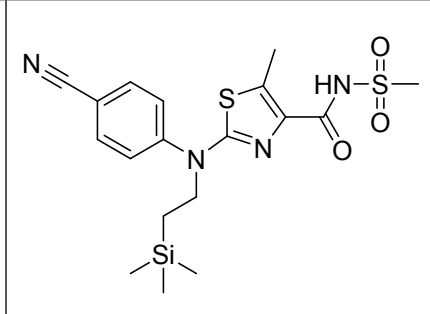
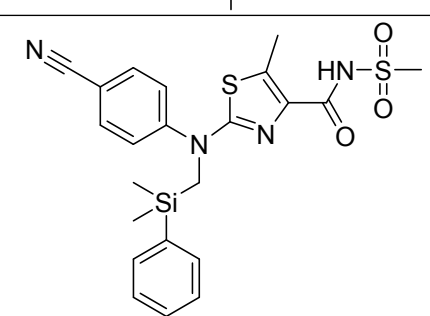
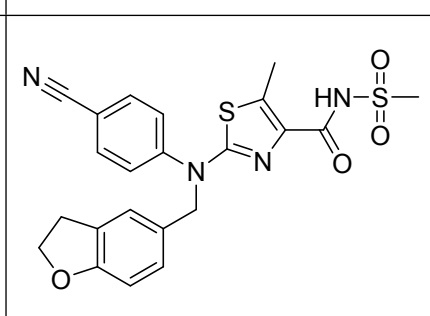
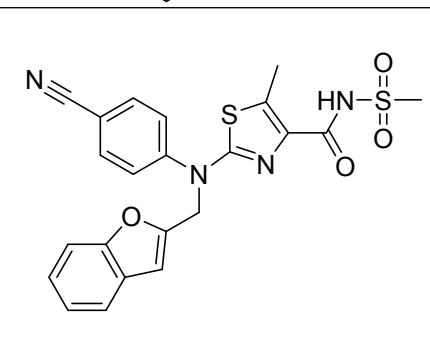
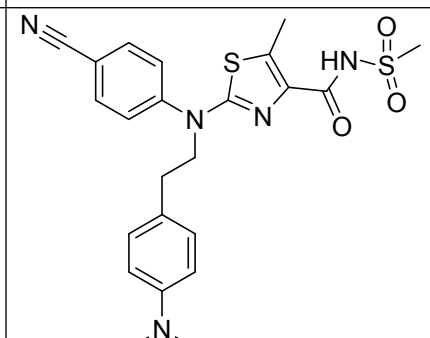
471		472	
-----	---	-----	---

Tabla 45

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
473	 Racemato	474	 Racemato
475		476	
477		478	
479		480	

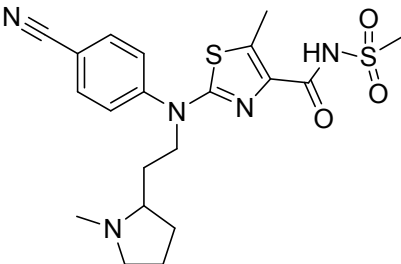
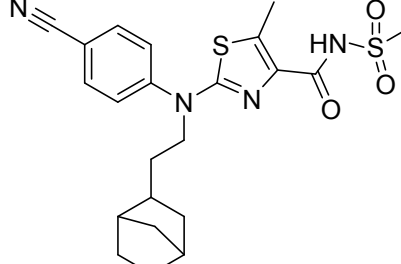
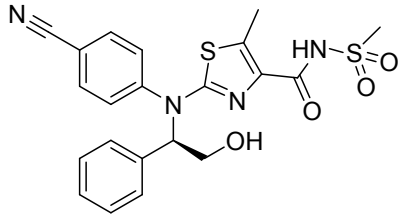
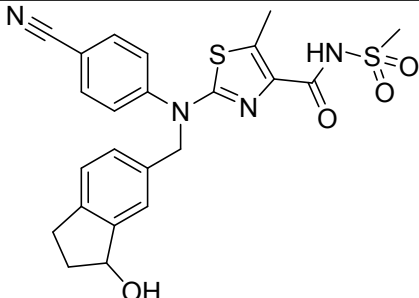
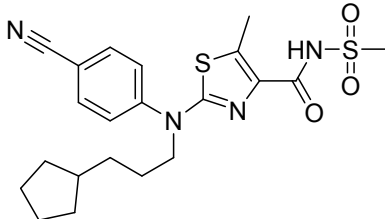
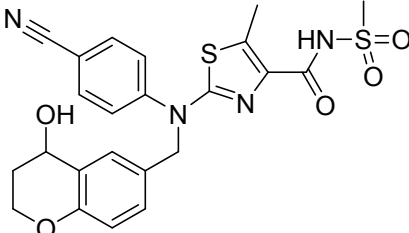
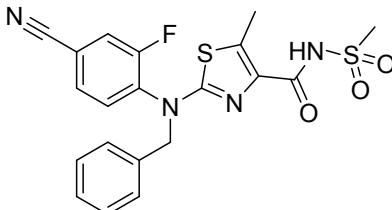
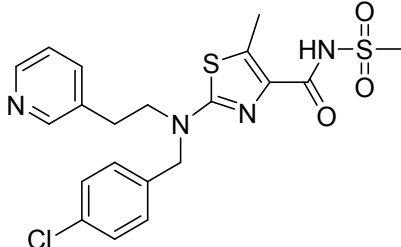
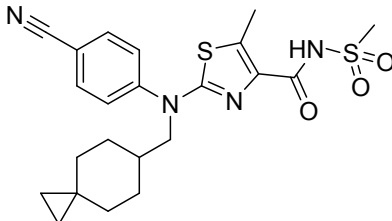
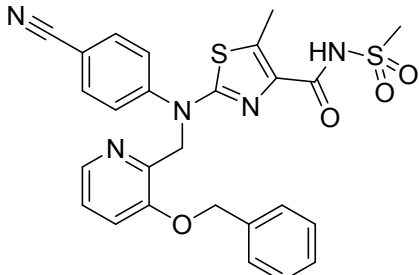
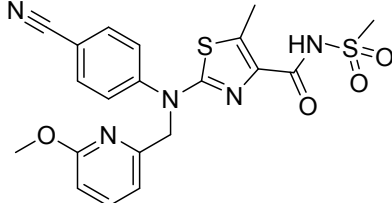
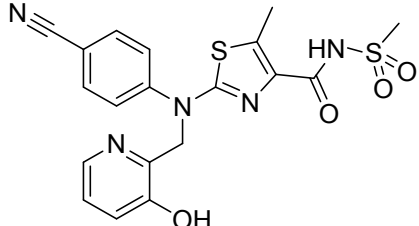
481	 <chem>CN1CCCC1CCN(C2=NC(C(=O)NS(=O)(=O)C)=CS2)c3ccc(C#N)cc3</chem>
482	 <chem>CN1CCCC1CCN2C3CC4CC5CC6CC7CC8CC(C4)CC3C2=NC(C(=O)NS(=O)(=O)C)=CS5)c6ccc(C#N)cc6</chem>

Tabla 46

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
483		484	
485		486	
487		488	
489		490	
491		492	

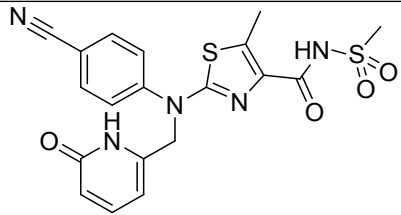
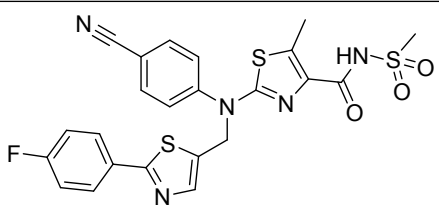
493		494	
-----	---	-----	---

Tabla 47

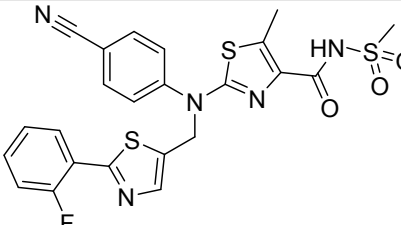
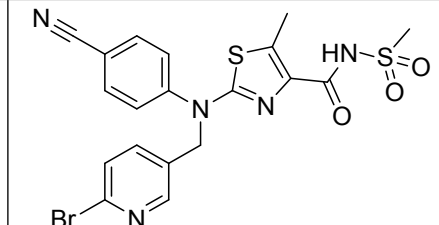
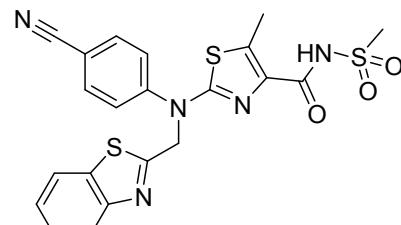
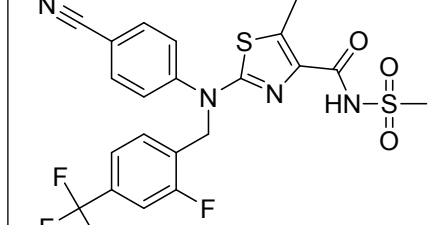
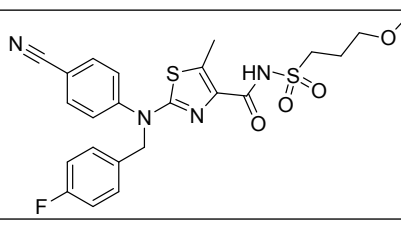
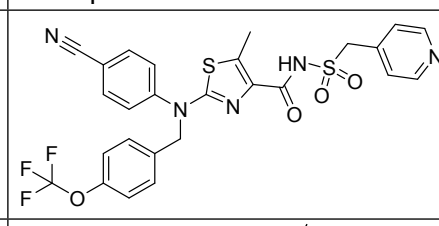
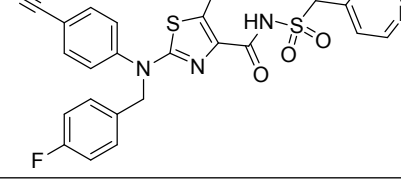
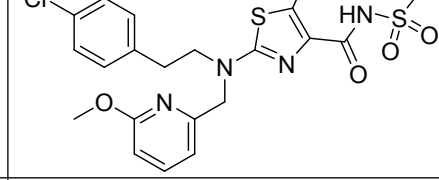
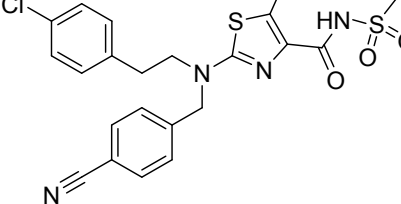
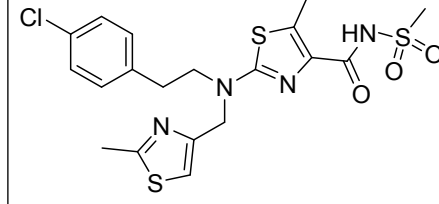
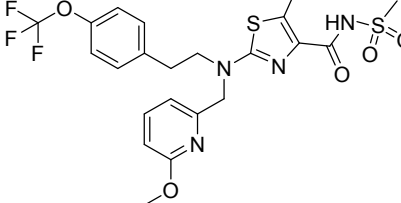
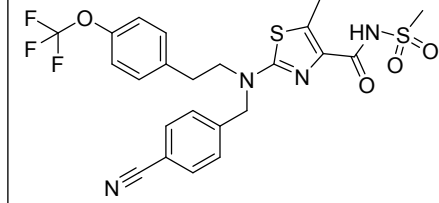
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
495		496	
497		498	
499		500	
501		502	
503		504	
505		506	

Tabla 48

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
507		508	
509		510	
511		512	
513		514	
515		516	
517		518	

Tabla 49

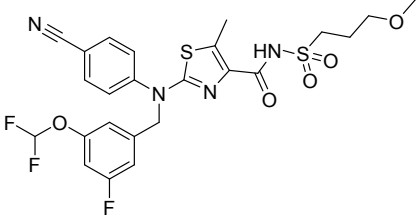
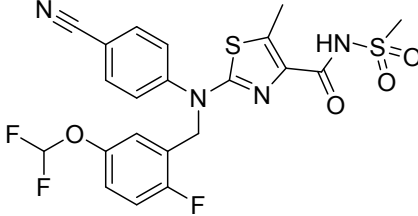
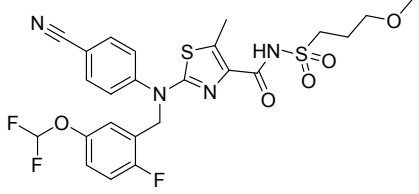
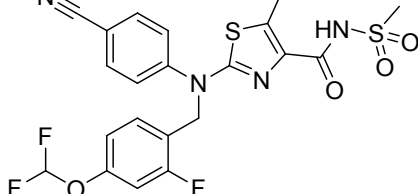
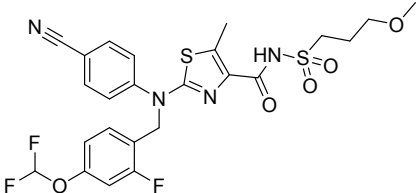
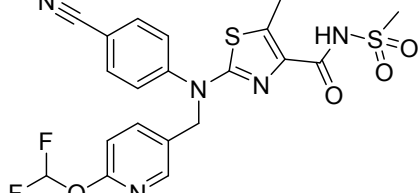
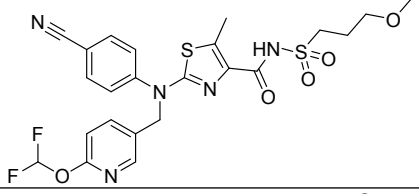
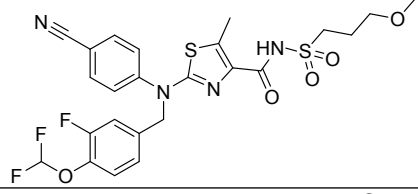
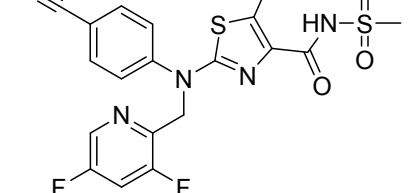
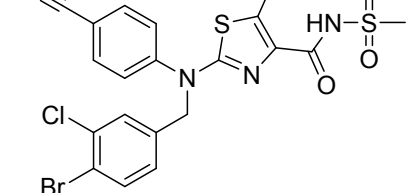
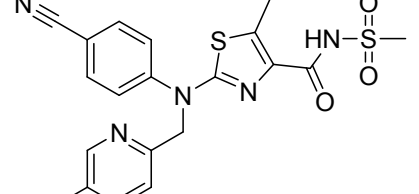
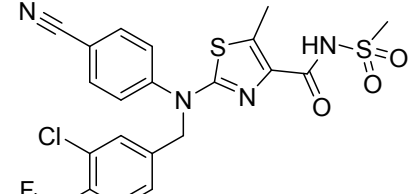
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
519		520	
521		522	
523		524	
525		526	
527		528	
529		530	

Tabla 50

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
531		532	
533		534	
535		536	
537		538	
539		540	
541		542	

Tabla 51

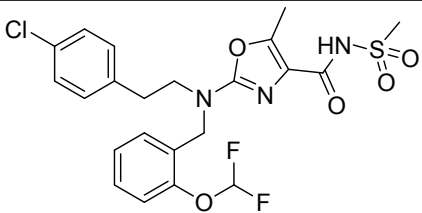
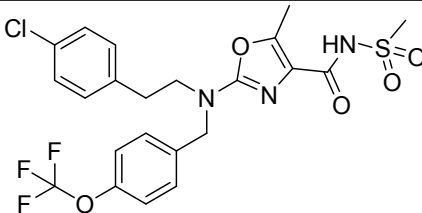
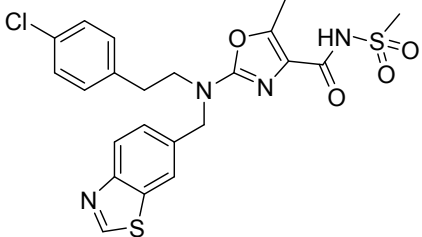
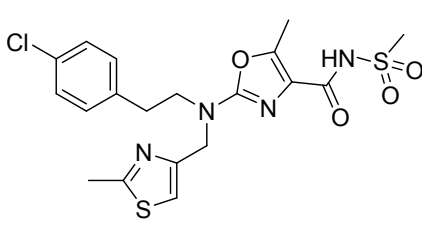
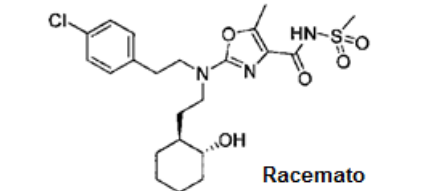
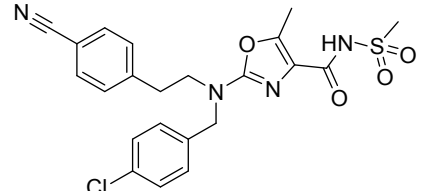
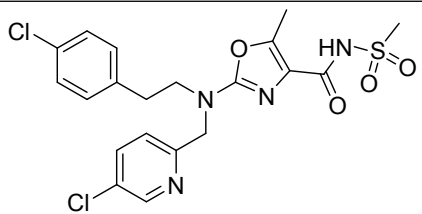
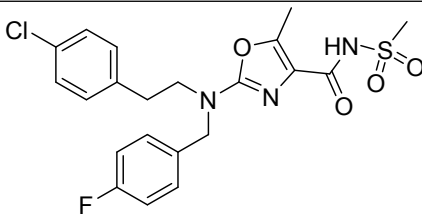
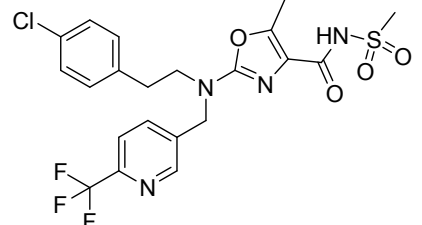
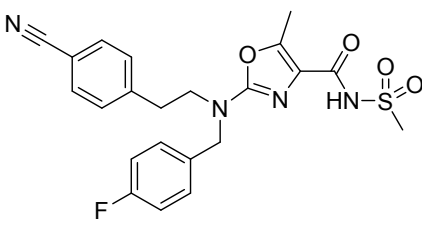
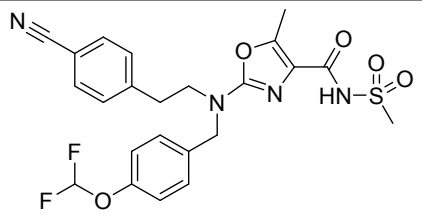
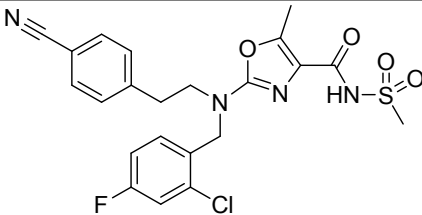
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
543		544	
545		546	
547		548	
549		550	
551		552	
553		554	

Tabla 52

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
555		556	
557		558	
559		560	
561		562	
563		564	
565		566	

Tabla 53

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
567		568	
569		570	
571		572	
573		574	
575		576	
577		578	

Tabla 54

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
579		580	
581		582	
583		584	
585		586	
587		588	

Tabla 55

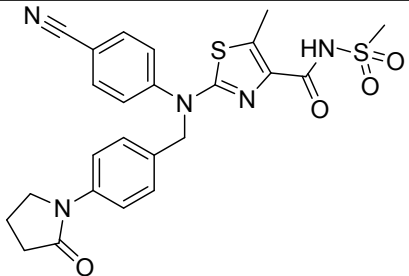
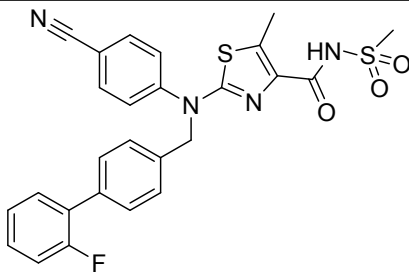
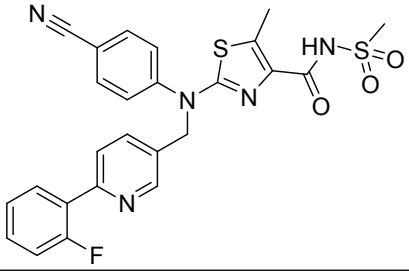
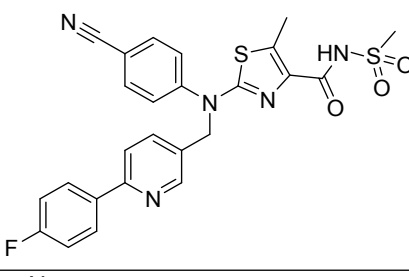
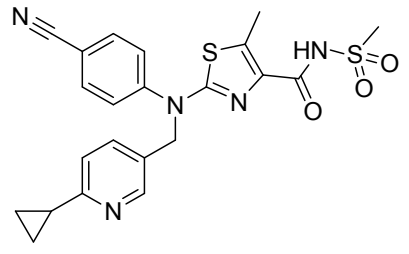
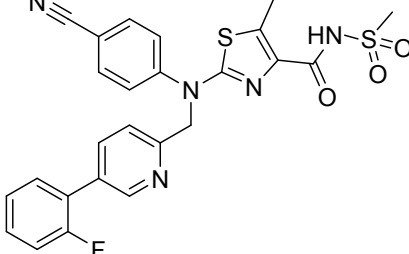
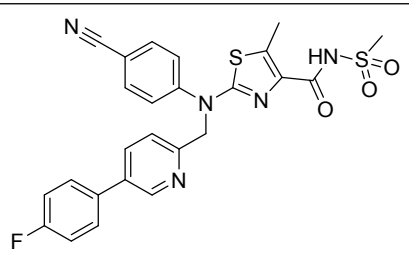
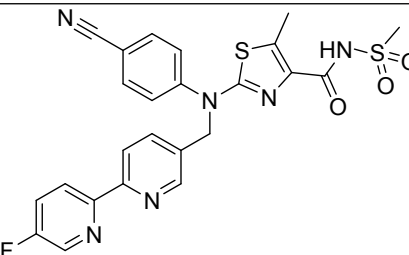
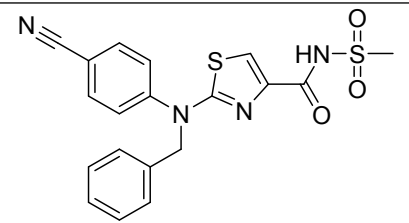
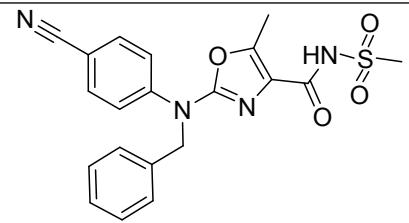
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
589		590	
591		592	
593		594	
595		596	
597		598	

Tabla 56

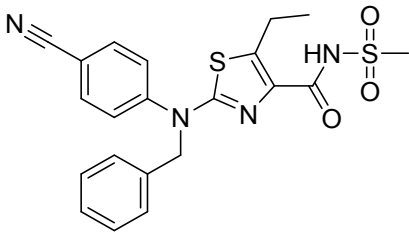
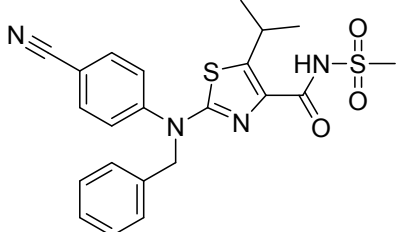
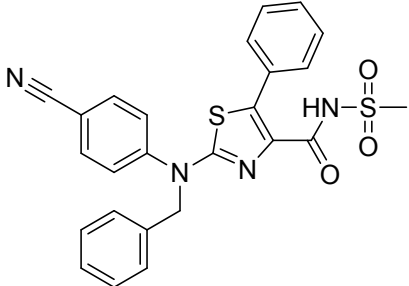
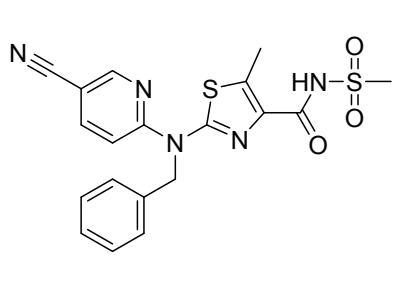
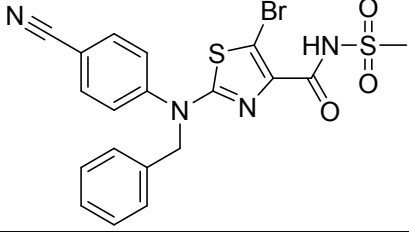
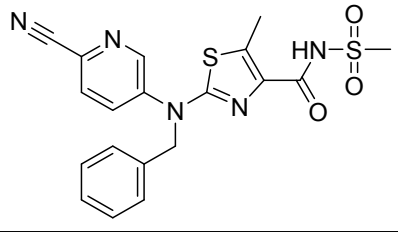
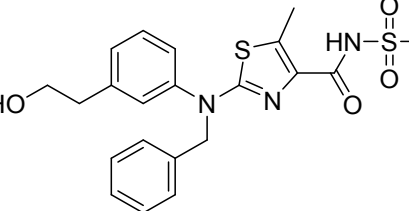
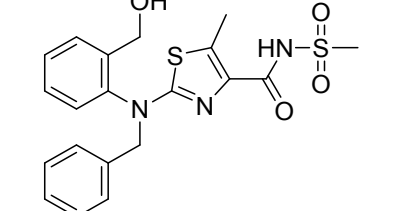
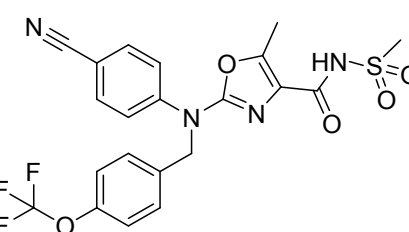
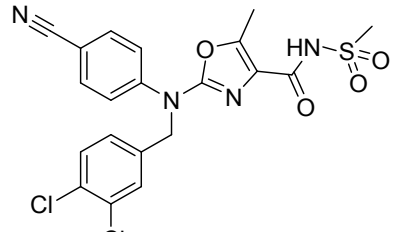
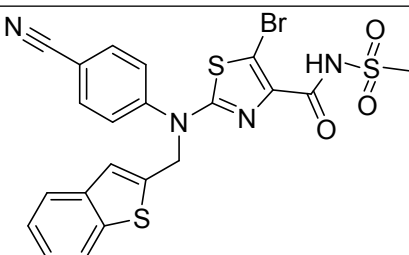
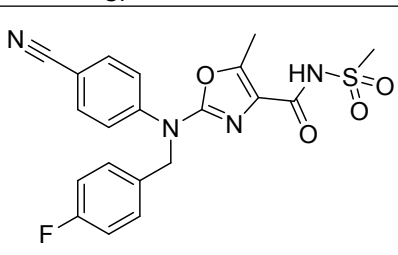
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
599		600	
601		602	
603		604	
605		606	
607		608	
609		610	

Tabla 57

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
611		612	
613		614	
615		616	
617		618	
619		620	
621		622	

Tabla 58

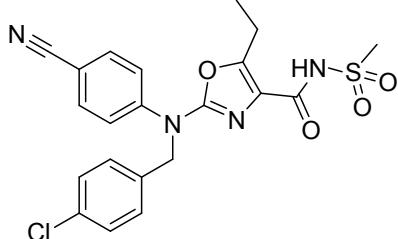
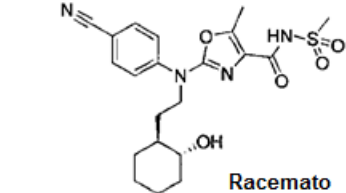
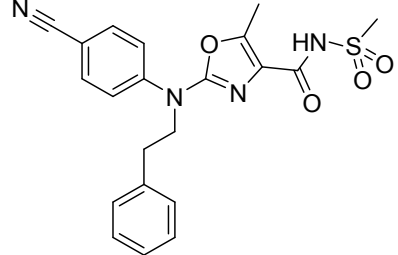
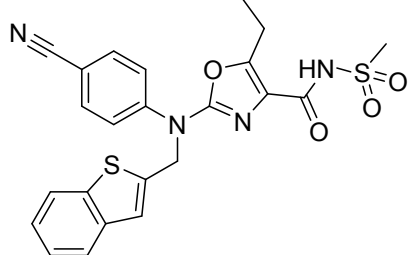
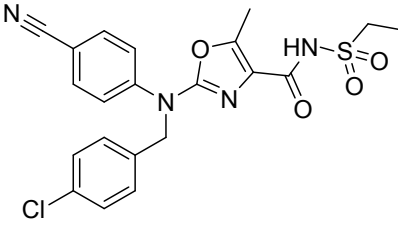
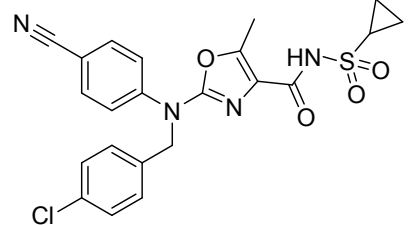
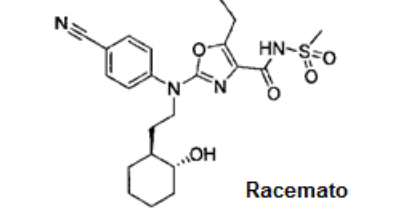
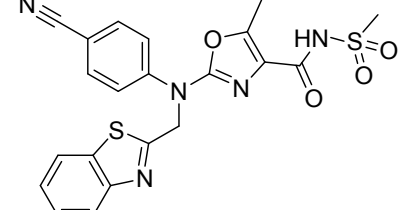
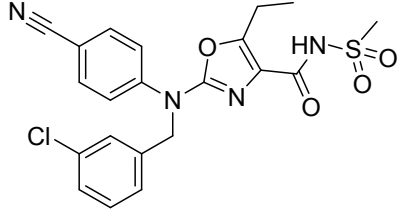
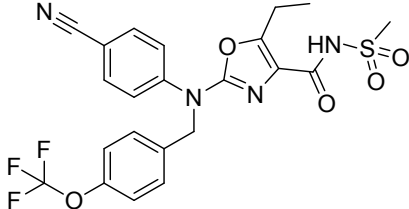
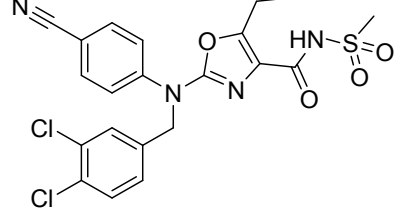
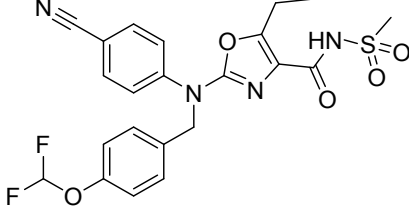
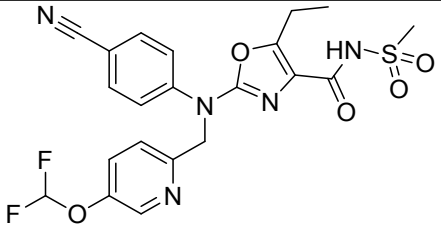
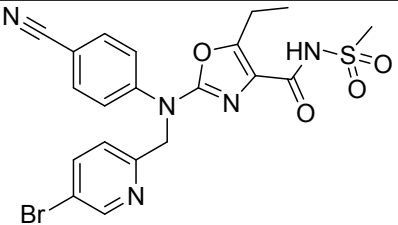
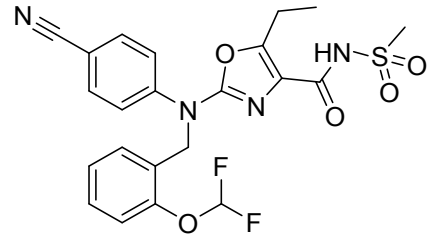
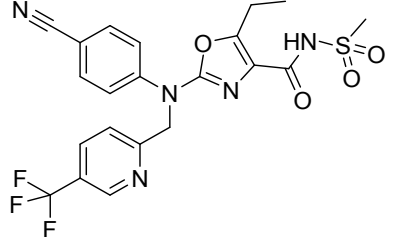
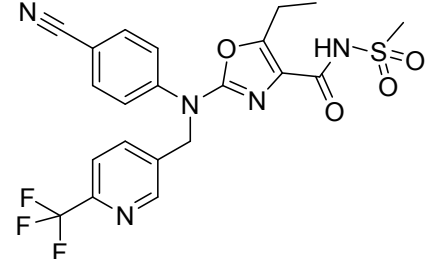
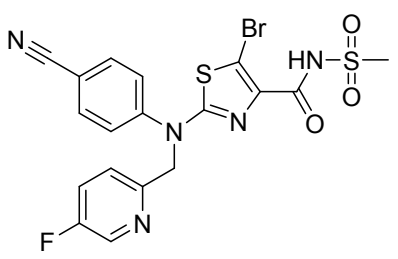
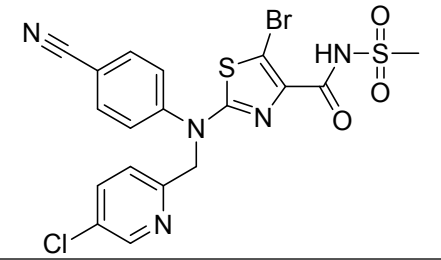
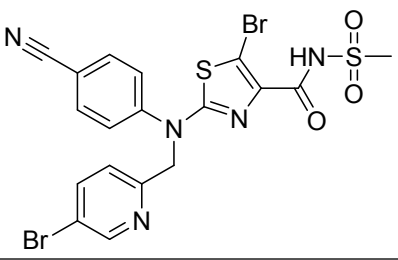
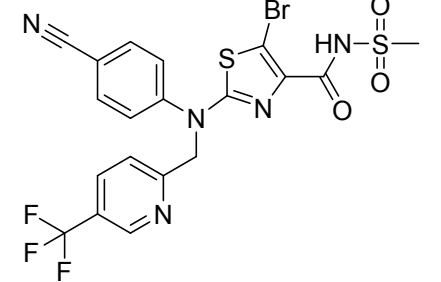
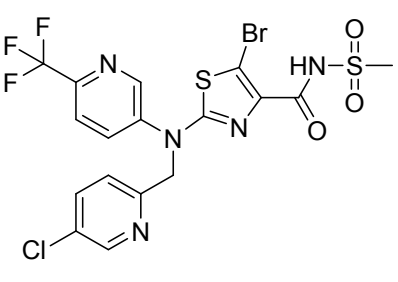
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
623		624	 Racemato
625		626	
627		628	
629	 Racemato	630	
631		632	
633		634	

Tabla 59

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
635		636	
637		638	
639		640	
641		642	
643		644	

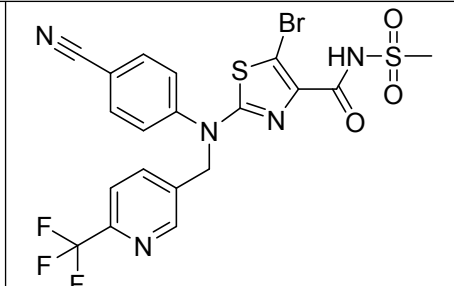
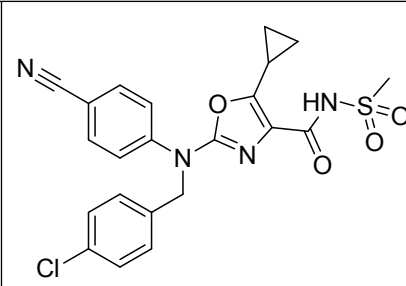
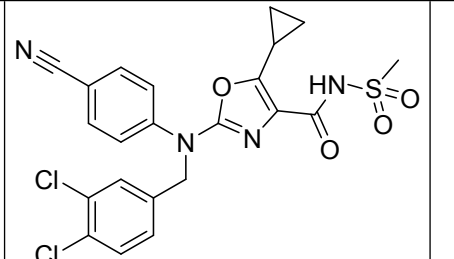
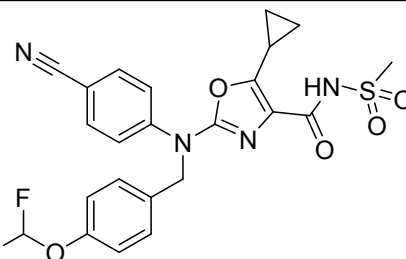
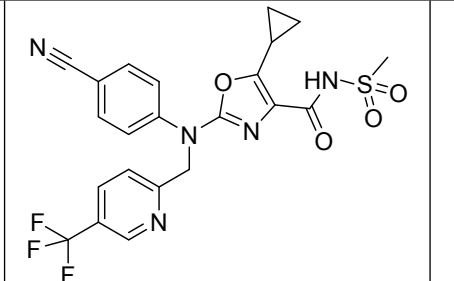
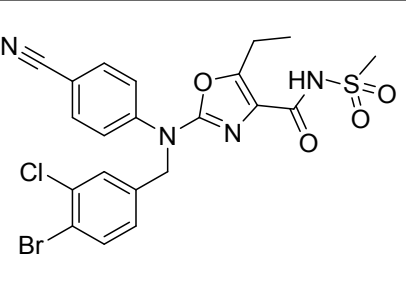
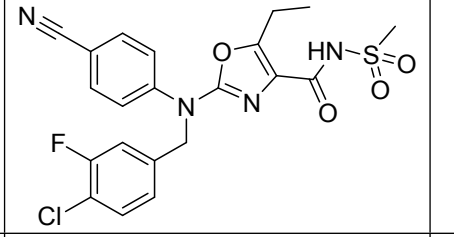
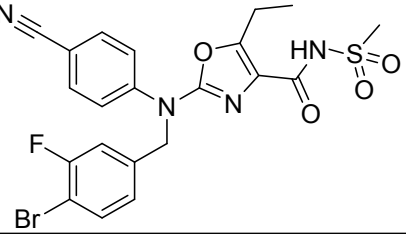
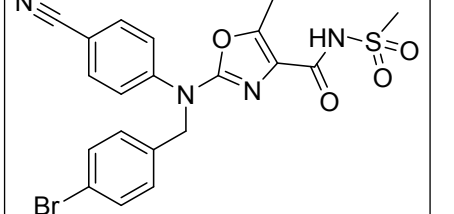
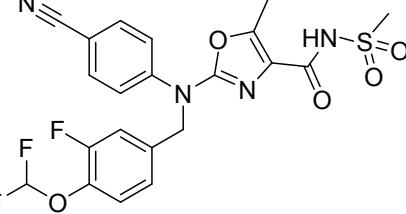
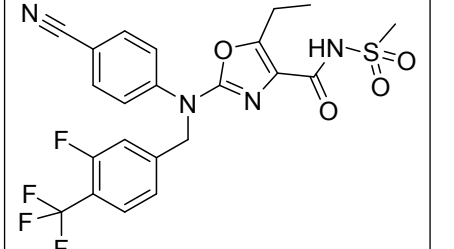
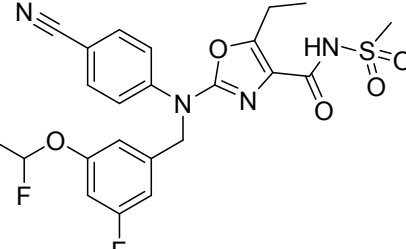
645		646	
-----	---	-----	---

Tabla 60

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
647		648	
649		650	
651		652	
653		654	
655		656	

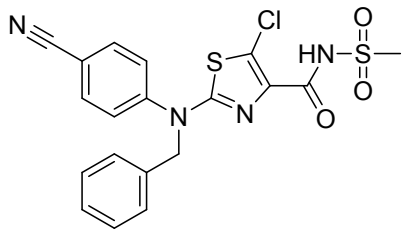
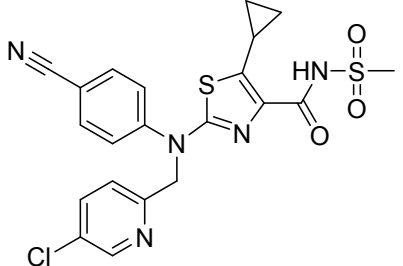
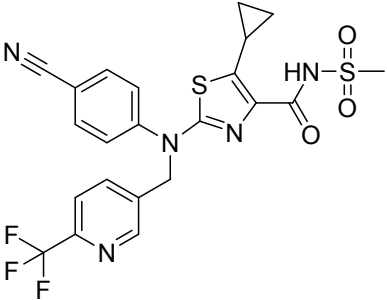
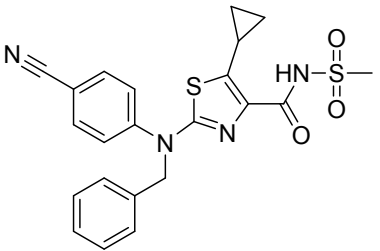
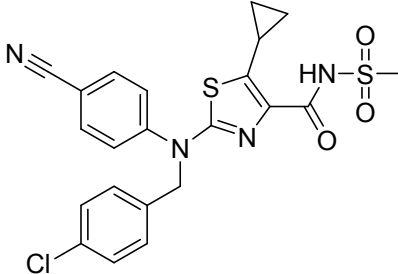
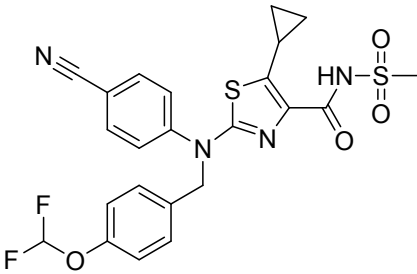
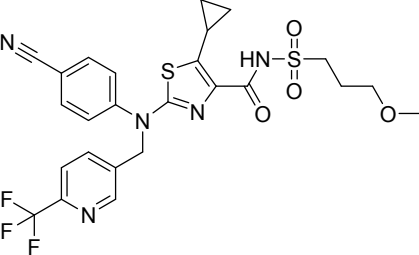
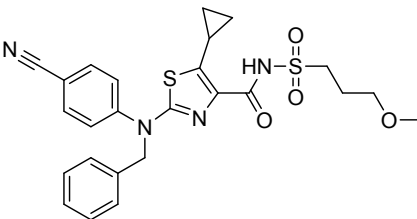
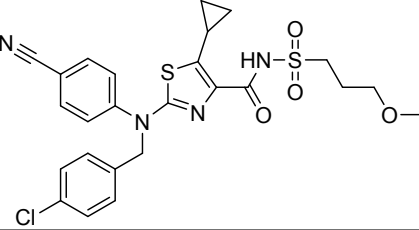
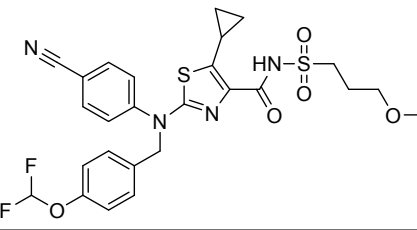
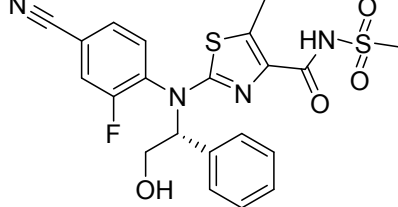
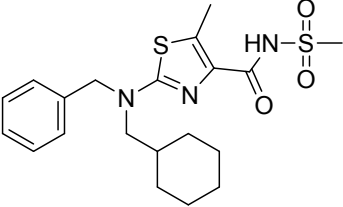
657		658	
-----	---	-----	---

Tabla 61

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
659		660	
661		662	
663		664	
665		666	
667		668	

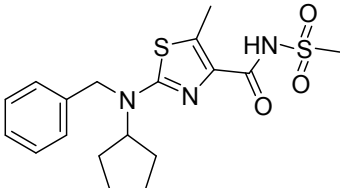
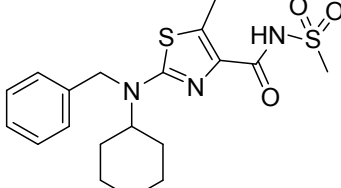
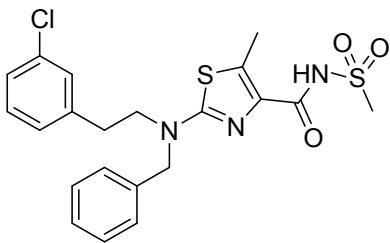
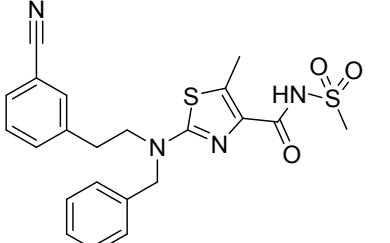
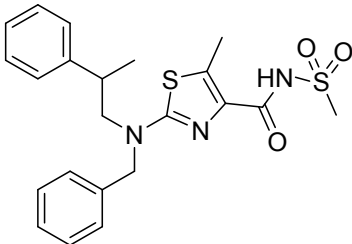
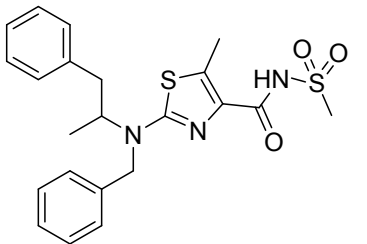
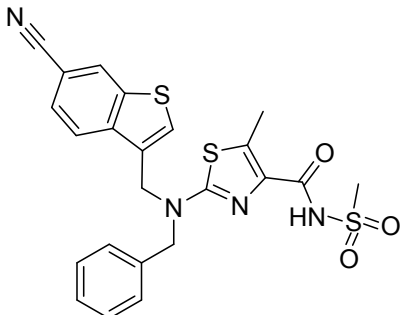
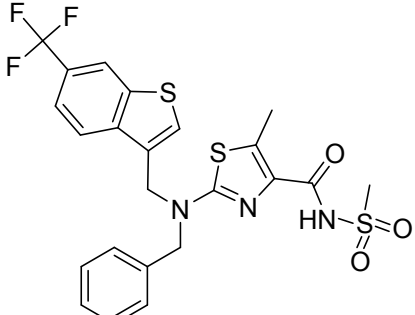
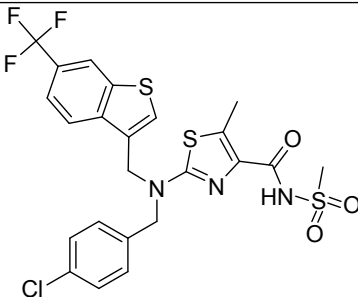
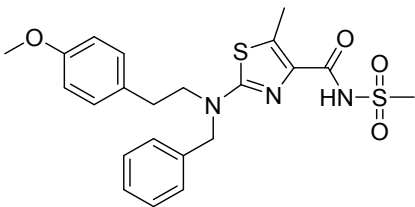
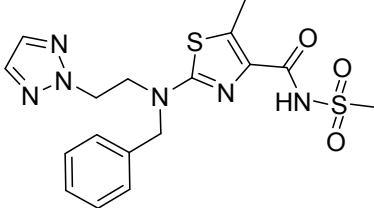
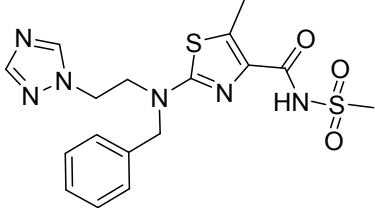
669	 <chem>CC1=NC(=NC(S1)N(Cc2ccccc2)C3CCCC3)C(=O)NS(=O)(=O)C</chem>	670	 <chem>CC1=NC(=NC(S1)N(Cc2ccccc2)C3CCCCC3)C(=O)NS(=O)(=O)C</chem>
-----	--	-----	---

Tabla 62

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
671		672	
673		674	
675		676	
677		678	
679		680	

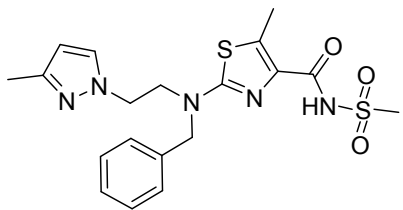
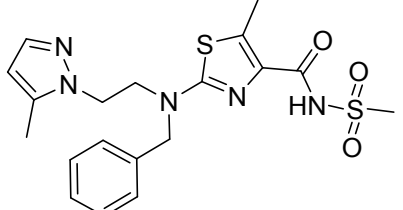
681		682	
-----	---	-----	---

Tabla 63

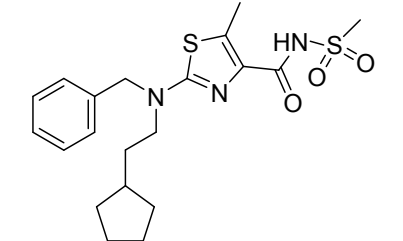
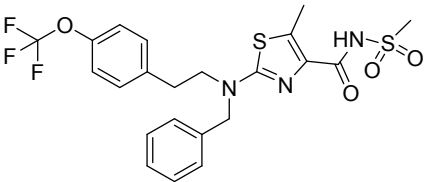
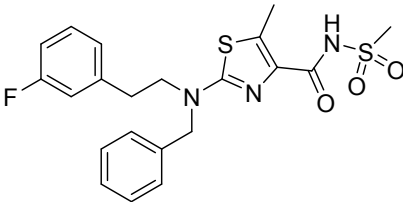
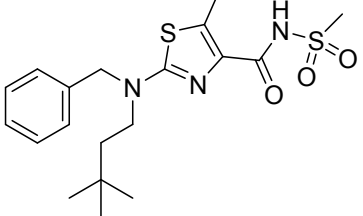
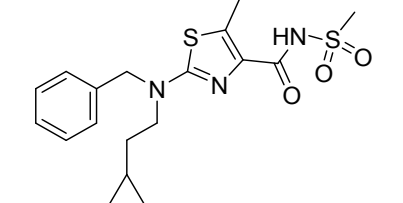
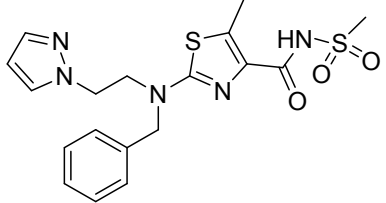
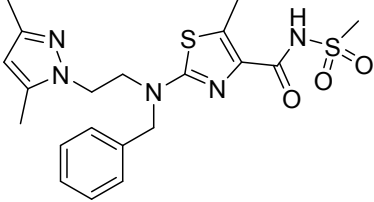
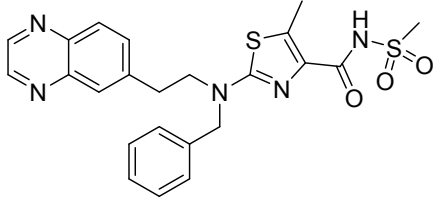
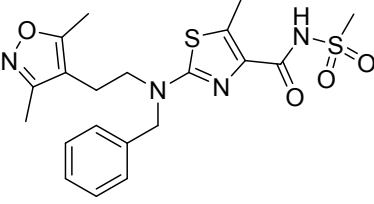
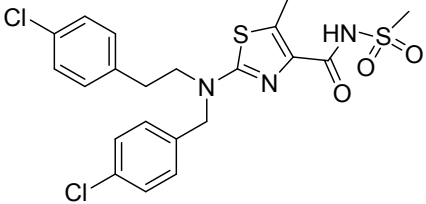
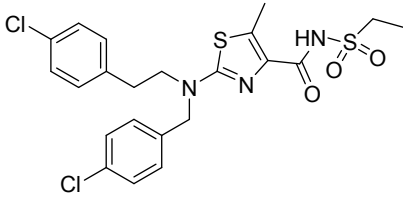
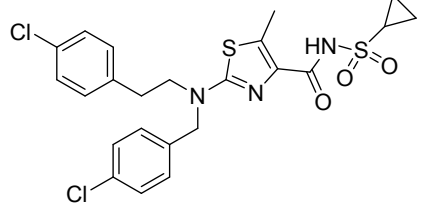
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
683		684	
685		686	
687		688	
689		690	
691		692	
693		694	

Tabla 64

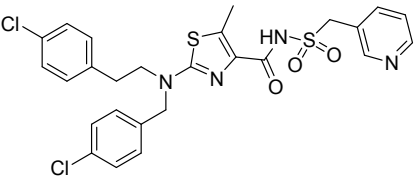
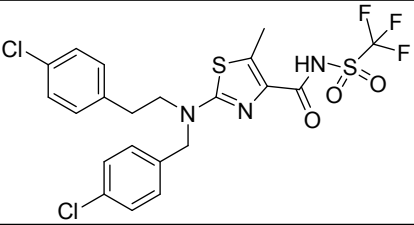
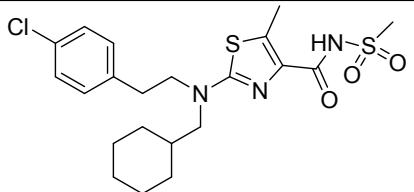
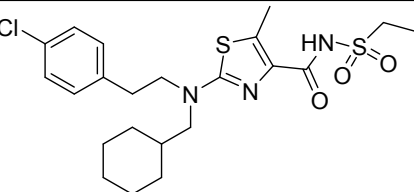
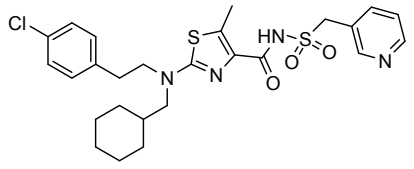
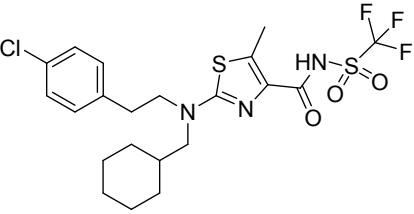
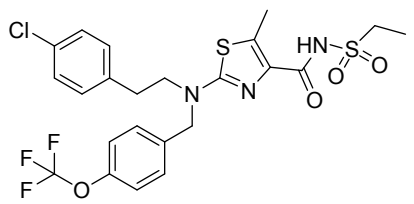
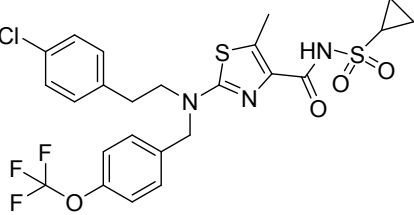
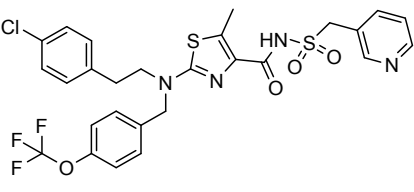
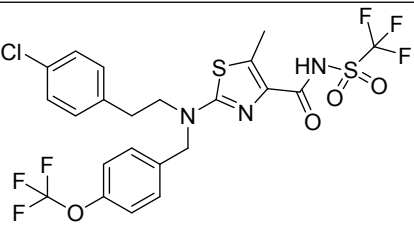
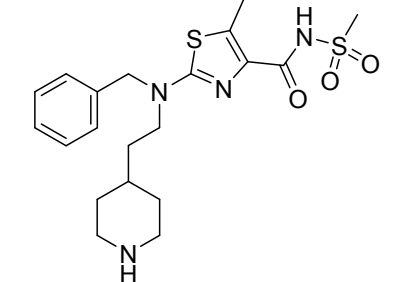
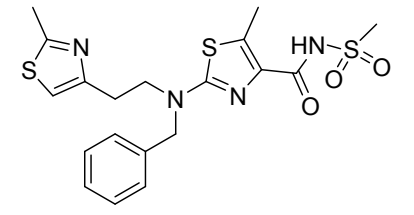
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
695		696	
697		698	
699		700	
701		702	
703		704	
705		706	

Tabla 65

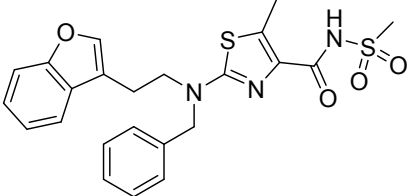
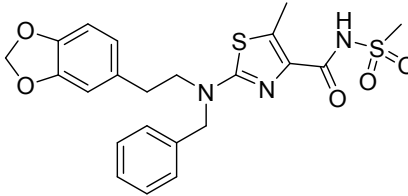
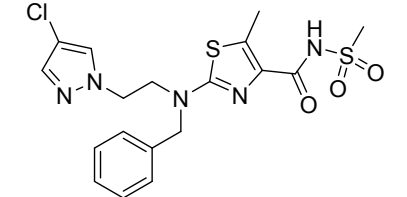
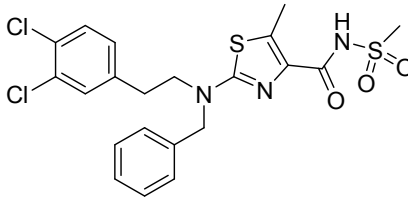
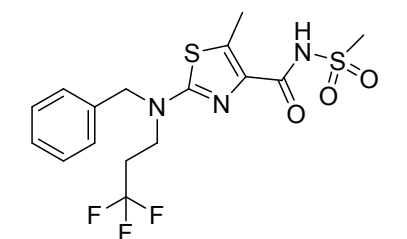
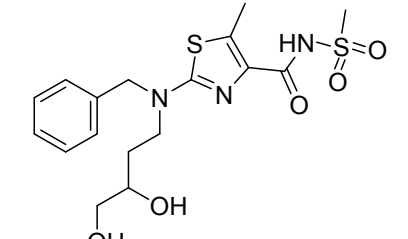
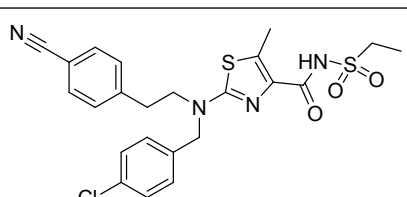
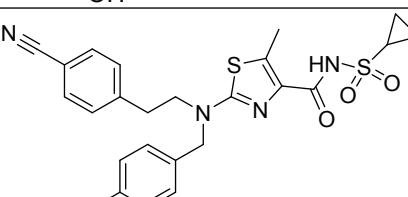
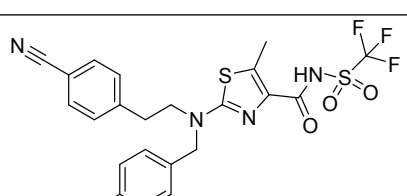
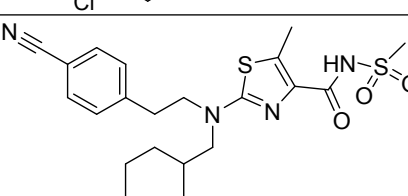
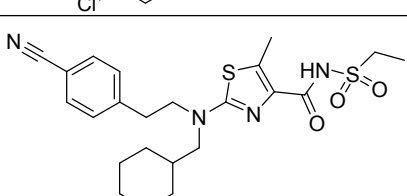
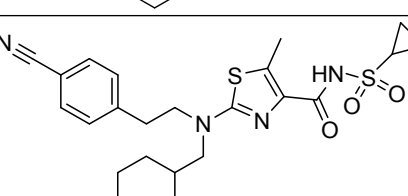
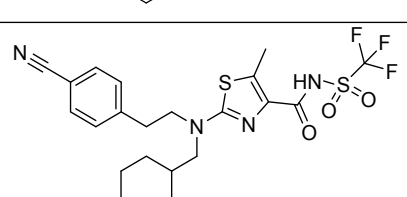
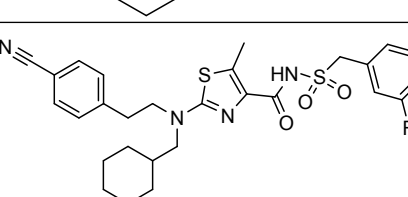
Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
707		708	
709		710	
711		712	
713		714	
715		716	
717		718	
719		720	

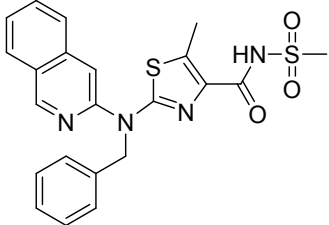
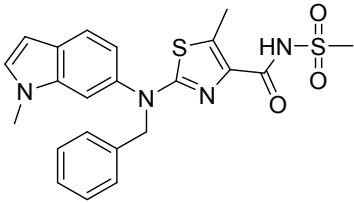
Tabla 66

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
721		722	
723		724	
725		726	
727		728	
729		730	
731		732	

Tabla 67

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
733		734	
735		736	
737		738	
739		740	
741		742	
743		744	

Tabla 68

Com- puesto número	Estructura	Com- puesto número	Estructura
745		746	

Entre estos, los compuestos preferibles son aquellos con número de
 5 compuesto 1, 2, 4, 5, 7, 14, 15, 23, 26, 39, 40, 41, 50, 51, 70, 94, 97, 106, 129,
 141, 152, 153, 154, 157, 165, 167, 172, 187, 252, 285, 286, y más preferidos son
 los números de compuesto 5, 7, 15, 23, 26, 41, 50, 97, 152, 154, 165, 187.

Un compuesto de la presente invención puede ser convertido a una sal
 médicamente aceptable, según la necesidad. Ejemplos de la sal son sales con
 10 ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico,
 ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido carbónico y lo similar; sales
 con ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido
 trifluoroacético, ácido ftálico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido
 fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico,
 15 ácido benzoico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido bencensulfónico,
 ácido para-toluensulfónico y lo similar; sal con aminoácido tal como lisina,
 arginina, ornitina, ácido glutamínico, ácido aspártico y lo similar; sales con metal
 alcalino tal como sodio, potasio, litio y lo similar; sales con metal alcalino térreo tal
 como calcio, magnesio y lo similar; sales con metal tal como aluminio, zinc, hierro
 20 y lo similar; sales con base orgánica tal como metilamina, etilamina, dietilamina,
 trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, piperidina, piperazina, piridina, picolina,
 etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitclohexilamina, N-

metilglucamina, N,N'-dibenciletilendiamina y lo similar; sal de amonio y lo similar. Nótese que de entre estas sales, cuál puede llegar a formarse dependerá de la estructura química del compuesto individual de la presente invención.

El compuesto de la presente invención o su sal médicamente aceptable
 5 pueden convertirse a solvato, según la necesidad. Ejemplos de los solventes usados son agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, butanol, ter-butanol, acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, cloroformo, acetato de etilo, dietiléter, ter-butil metiléter, benceno, tolueno, DMF, DMSO y lo similar. Específicamente, se prefieren agua, metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, acetonitrilo, acetona,
 10 metil etil cetona y acetato de etilo.

Cuando el compuesto de la presente invención tiene un isómero, este isómero también está incluido como compuesto de la presente invención. Tales isómeros incluyen, por ejemplo, isómeros en un anillo o anillo condensado (forma E, Z, cis, trans), isómeros con carbonos asimétricos (R, isómero S, configuración
 15 α , β , enantiómero, diastereómero), isómeros ópticamente activos que tienen actividad óptica (forma D, L, d, l), tautómero, forma de polaridad por aislamiento cromatográfico (forma de alta polaridad, forma de baja polaridad), un compuesto de equilibrio, un rotámero, sus mezclas en proporciones arbitrarias y una mezcla racémica.

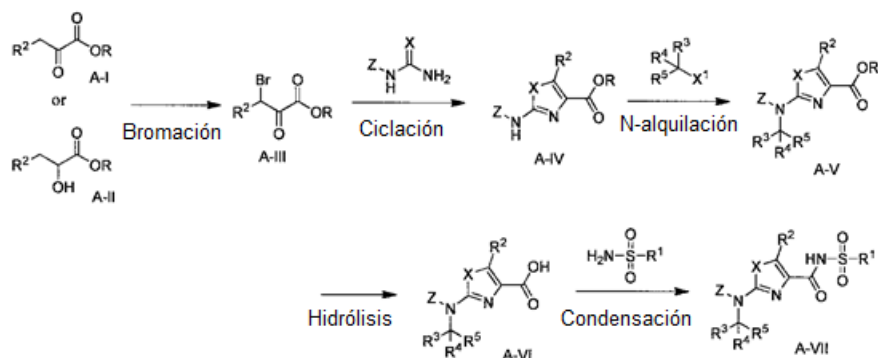
Es preferible usar el compuesto preferido de la presente invención que se mencionó anteriormente para (a) una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la presente invención o una sal médicamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) un regulador de la actividad de AR, que contiene el compuesto de la presente invención o una sal
 25 médicamente aceptable del mismo como ingrediente activo, y (c) un agente terapéutico o profiláctico para enfermedades relacionadas con AR que contiene el

compuesto de la presente invención o una sal médicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

El compuesto de la presente invención puede ser sintetizado utilizando características basadas en la estructura básica o los tipos de sustituyentes y empleando diversas clases de métodos sintéticos bien conocidos. En tal caso, dependiendo del tipo de grupos funcionales, la protección del grupo funcional con un grupo protector adecuado en la etapa de los materiales crudos o sus compuestos intermedios, o la sustitución del grupo funcional con un grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional puede ser beneficiosa en la tecnología de la manufactura. Dichos grupos funcionales, por ejemplo, incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo. Asimismo, estos grupos funcionales pueden incluir, por ejemplo, los grupos protectores mencionados en "Protective Groups in Organic Synthesis" (cuarta edición, 2007) por Greene (T. W. Greene) y Wuts (P. G. M. Wuts), y pueden seleccionarse apropiadamente cumpliendo condiciones de reacción. En dicho método, luego de la compleción de una reacción por introducción de un grupo protector, un compuesto deseado se puede obtener por eliminación del grupo protector o por conversión a un grupo deseado, según la necesidad.

Entre los compuestos de la presente invención, un compuesto en donde R⁵ es un átomo de hidrógeno puede ser sintetizado por el método ilustrado en el siguiente Esquema A. En otras palabras, para un compuesto (A-III) obtenido por la bromación de ceto éster (A-I) o hidroxí éster (A-II) comerciales, se puede realizar una reacción de ciclación con un compuesto de urea o un compuesto de tiourea para obtener un compuesto (A-IV). Un compuesto (A-V) se obtiene por alquilación del compuesto (A-IV). Este compuesto se hidroliza para obtener un compuesto (A-VI). Además, un compuesto (A-VII) se puede obtener por una reacción de condensación con un compuesto de sulfonamida.

[Quím. 4]

Esquema A

Los agentes preferidos para la bromación de un compuesto (A-III) que se convierte a partir de un compuesto (A-I) o (A-II) en el Esquema A incluyen bromo y N-bromosuccinimida (NBS). Asimismo, los solventes de esta reacción, si bien no están particularmente limitados, incluyen, por ejemplo, ésteres tales como acetato de etilo y lo similar; solventes halogenados tales como acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y lo similar; o solventes mixtos de estos.

Esta reacción es conducida a -20°C hasta 100°C , pero preferiblemente a 0°C hasta 80°C .

La reacción de ciclación de un compuesto (A-III) a un compuesto (A-IV) tiene lugar mezclando un compuesto de urea o un compuesto de tiourea con un compuesto (A-III). Esta reacción es conducida a 0°C hasta 100°C , pero preferiblemente a temperatura ambiente hasta 70°C . Como solventes, se pueden usar alcoholes tales como metanol o etanol y lo similar; cetonas tales como acetona y lo similar; éteres tales como tetrahidrofurano y lo similar; agua; o solventes mixtos de estos o la reacción puede conducirse sin solventes.

La N-alkilación de un compuesto (A-V) del compuesto (A-IV) es una etapa para obtener el compuesto (A-V) en una reacción usando una base y un compuesto de haluro, o una reacción que emplea éster de ácido sulfónico preparado a partir de alcohol de sulfonilo y una base. Si se usan, los compuestos

de haluros, incluyen cloruro, bromuro y yoduro, pero preferiblemente cloruro y bromuro. La temperatura de reacción en presencia de un compuesto de haluro es preferiblemente -20°C a 100°C , y más preferiblemente 0°C a 70°C . Por otra parte, cuando se usa éster de ácido sulfónico con una base al mismo tiempo, el alcohol de sulfonilo utilizado como reactivo incluye alcohol de metansulfonilo, alcohol de etansulfonilo, alcohol de trifluorometansulfonilo, alcohol de bencensulfonilo, alcohol de p-toluensulfonilo, pero preferiblemente alcohol de metansulfonilo o alcohol de p-toluensulfonilo de entre todos. La temperatura de reacción en presencia de un compuesto de éster de ácido sulfónico es preferiblemente desde temperatura ambiente hasta 150°C , y más preferiblemente 50°C a 100°C .

Las bases pueden incluir hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina y diisopropiletilamina, pero preferiblemente hidruro de sodio y carbonato de cesio. Asimismo, los solventes de esta reacción, si bien no están particularmente limitados, incluyen, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y lo similar; amidas tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona y lo similar; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y lo similar; o solventes mixtos de estos.

Además, R^2 , R^3 y/o R^4 pueden ser convertidos a una estructura diana en esta etapa, usando un método conocido por la persona capacitada en la técnica de conformidad con su estructura.

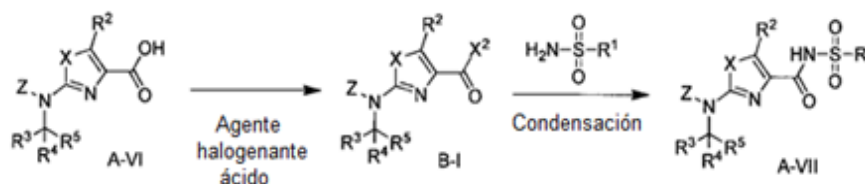
Para la reacción de hidrólisis del compuesto (A-V) al compuesto (A-VI), se puede escoger un método apropiado teniendo en cuenta la especie de éster. Cuando se usa éster metílico o éster etílico como éster, la reacción dura generalmente 1–24 horas en un solvente mixto constituido por un solvente inerte y agua, mediante el añadido de una cantidad equivalente o un pequeño exceso de base al compuesto (A-V). Las bases favorables pueden incluir hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio. Asimismo, la reacción se lleva a cabo

preferiblemente en una mezcla de un solvente orgánico tal como tetrahidrofurano, o alcoholes tales como metanol y etanol y agua, aunque no hay limitaciones particulares para el solvente. Asimismo, la presente reacción se puede realizar con el solo agregado de una base y agua, sin necesidad de procesamiento posterior una vez completada la reacción, para formar el compuesto (A-V) a partir del compuesto (A-IV) que es la etapa previa.

La reacción de condensación de amidas de un compuesto (A-VI) a un compuesto (A-VII) se puede realizar mediante el uso de un agente de condensación de amidas. La equivalencia de sulfonamida a (A-VI) está en un rango de 1-5 de equivalencia, y preferiblemente 1-1,5 de equivalencia. Asimismo, los solventes de esta reacción, si bien no están particularmente limitados, incluyen, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y lo similar; solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y lo similar; o solventes mixtos de estos. Como agente de condensación, se pueden emplear agentes generales de condensación de amidas de uso comercial, por ejemplo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, 1,1-carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y lo similar. Asimismo, es preferible usarlos junto con un agente de condensación auxiliar para estimular esta reacción. Dichos agentes de condensación auxiliares incluyen N-hidroxitriazoles tales como 1-hidroxibenzotriazol y lo similar; aminas aromáticas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina y lo similar.

Asimismo, la derivatización del compuesto (A-VII) a partir del compuesto (A-VI) puede conducirse por la condensación con un compuesto de sulfonamida luego de la conversión de (A-VI) en un compuesto de halógeno ácido (B-I), para obtener el compuesto (A-VII) ilustrado en el Esquema B.

[Quím. 5]

Esquema B

Las especies de halógeno X² del compuesto de halógeno ácido (B-I) incluyen cloro y bromo, y preferiblemente cloro. Los agentes halogenantes ácidos que se usan en la reacción de (A-VI) a (B-I) incluyen cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, cloruro de fosforilo, cloruro de sulfurilo, tricloruro de fósforo, pentacloruro de fósforo y tribromuro de fósforo, pero, sobre todo, cloruro de tionilo y cloruro de oxalilo son los preferidos. Los solventes de esta reacción, si bien no están particularmente limitados, incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y lo similar; hidrocarburos saturados tales como n-hexano, n-heptano y lo similar; ésteres tales como acetato de etilo y lo similar; éteres tales como tetrahidrofurano y lo similar; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y lo similar; o solventes mixtos de estos. Esta reacción tiene lugar a 0°C hasta 120°C, pero es preferible llevar a cabo la reacción a 50°C hasta 100°C.

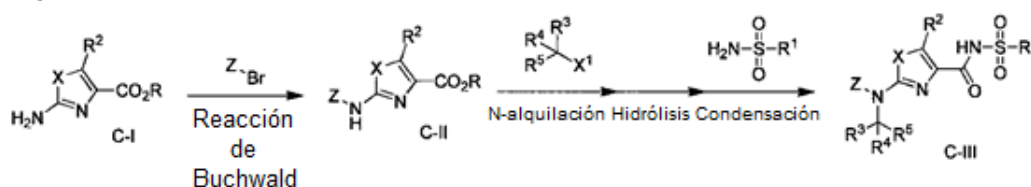
En la reacción de condensación de (B-I) a (A-VII), se usa un compuesto de sulfonamida de 1–5 equivalentes a (B-I), preferiblemente 1–1,5 equivalentes. Asimismo, los solventes de esta reacción incluyen éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y lo similar; solventes halogenados tales como diclorometano, cloroformo y lo similar; o solventes mixtos de estos, aunque la reacción puede realizarse sin solvente. Esta reacción tiene lugar a 0°C hasta 100°C, pero es preferible llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente hasta 50°C. Asimismo, como base para esta reacción es preferible emplear bases inorgánicas tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio,

hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y lo similar; aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina y lo similar; o aminas aromáticas tales como piridina, 4-dimetilaminopiridina y lo similar.

Asimismo, entre los compuestos de la presente invención, también puede sintetizarse un compuesto en donde Z es Z1 y R⁵ es un átomo de hidrógeno por el método del siguiente Esquema C. En otras palabras, se puede obtener un compuesto (C-II) mediante una reacción de Buchwald para amina primaria (C-I), que es de uso comercial o puede ser sintetizado a través de un método conocido, en presencia de un derivado de bromuro de arilo. Se puede obtener (C-III) llevando a cabo una reacción similar a la de (A-VII), yendo de (A-IV) en el Esquema A a (C-II).

[Quím. 6]

Esquema C



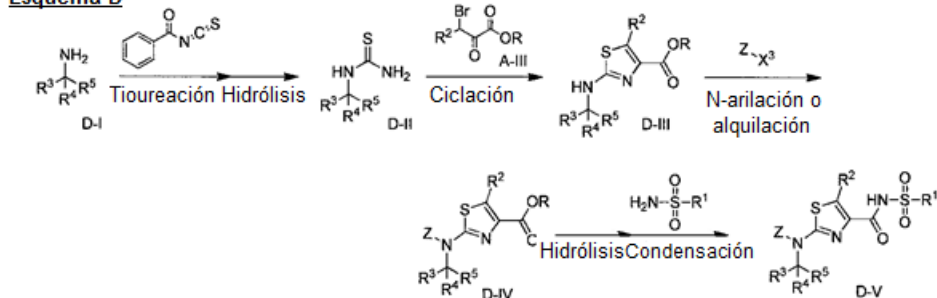
La reacción de conversión de compuesto (C-I) a (C-II) tiene lugar calentando el compuesto (C-I) con un derivado de bromuro de arilo, un catalizador de paladio, un ligando y una base en un solvente inerte. Asimismo, dependiendo del sustrato, puede utilizarse un derivado de cloruro de arilo, un derivado de yoduro de arilo o un derivado de trifluorometansulfonato de arilo, en lugar del derivado de bromuro de arilo. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en una atmósfera de gas inerte. Como catalizador de paladio, es preferible usar tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y lo similar. Asimismo, como ligandos, es preferible usar 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil xanteno y lo similar. Asimismo, las bases

incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y lo similar. Asimismo, si bien los solventes de esta reacción no están particularmente limitados, es preferible usar, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y lo similar; amidas tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona y lo similar; alcoholes tales como etanol, 2-propanol, ter-butanol y lo similar; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y lo similar; agua; o solventes mixtos de estos. Esta reacción tiene lugar a 50°C hasta 150°C, pero preferiblemente se ejecuta a 70°C hasta 120°C. Además, R² y/o Z pueden convertirse usando un método conocido por la persona capacitada en la técnica, dependiendo de las estructuras deseadas en esta etapa.

En la reacción de conversión de compuesto (C-II) a (C-III), el compuesto (C-III) puede ser sintetizado en reacciones similares a la que va de (A-IV) a (A-VII) en el Esquema A. Asimismo, luego de la compleción de la N-alquilación, R², R³, R⁴, R⁵ y Z pueden convertirse usando un método conocido por la persona capacitada en la técnica, dependiendo de las estructuras deseadas.

Adicionalmente, entre los compuestos de la presente invención, se puede sintetizar un compuesto en donde X es un átomo de azufre a través de un método del siguiente Esquema D. En otras palabras, (D-II) se obtiene llevando a cabo la tioureación de amina (D-I) que es de circulación comercial o puede sintetizarse a través de un método conocido, usando isotiocianato de benzoílo y seguidamente hidrólisis. El compuesto (D-III) se obtiene haciendo reaccionar (A-III) usado en el Esquema A con el compuesto (D-II). El compuesto (D-IV) se obtiene por alquilación del compuesto (D-III). El compuesto (D-V) puede obtenerse hidrolizando el compuesto (D-III) seguido de la reacción de condensación con un compuesto de sulfonamida.

[Quím. 7]

Esquema D

En la reacción del compuesto (D-I) para formar (D-II), se realiza, en primer lugar, la tioureaación mediante la agitación del compuesto (D-I) e isotiocianato de benzoílo o un análogo de este con o sin solvente. Seguidamente, se obtiene el compuesto (D-II) mediante el agregado de una base y agua en un solvente. Los solventes de esta reacción incluyen, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y lo similar; cetonas tales como acetona y lo similar; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y lo similar; alcoholes tales como metanol, etanol y lo similar; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y lo similar; acetonitrilo; y solventes mixtos de estos. Esta reacción tiene lugar a 0°C hasta 100°C, y preferiblemente es conducida a temperatura ambiente hasta 70°C. Asimismo, para las bases de la segunda etapa, se utiliza, si bien no están particularmente limitados, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o lo similar.

En la reacción del compuesto (D-II) para formar (D-III), se emplean condiciones similares a las de la reacción del compuesto (A-III) para formar (A-IV) tal como en el Esquema A, en presencia del compuesto (A-III).

En la reacción del compuesto (D-III) para formar (D-IV) en donde Z es Z¹, el compuesto (D-IV) puede obtenerse mediante una reacción que emplea una base y haluro de arilo. Como dicho compuesto de haluro, se prefiere fluoruro. Las bases pueden incluir hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina y diisopropiletilamina, y preferiblemente hidruro de sodio. Asimismo, el

solvente de esta reacción, si bien no está particularmente limitado, preferiblemente incluye, por ejemplo, éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y lo similar; amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y lo similar; y solventes mixtos de estos. Asimismo, en la reacción que usa una base o un compuesto de haluro de alquilo en donde Z es Z² o Z³, el compuesto (D-IV) puede obtenerse a través de la reacción que emplea una base y un haluro de alquilo. Dichos compuestos de haluros de alquilo incluyen cloruro, bromuro y yoduro, preferiblemente cloruro y bromuro por encima de todos. Asimismo, se puede utilizar éster de ácido sulfónico preparado a partir de un compuesto de alcohol de sulfonilo, en lugar de un compuesto de haluro de alquilo. Cuando se usan juntos un éster de ácido sulfónico con una base al mismo tiempo, el alcohol de sulfonilo usado como reactivo incluye alcohol de metansulfonilo, alcohol de etansulfonilo, alcohol de trifluorometansulfonilo, alcohol de bencensulfonilo y alcohol de p-toluensulfonilo, y preferiblemente alcohol de metansulfonilo o alcohol de p-toluensulfonilo entre otros. La reacción tiene lugar a -20°C hasta 120°C, pero preferiblemente se realiza a 0°C hasta 100°C. Las bases pueden incluir hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina y lo similar, y preferiblemente hidruro de sodio y carbonato de cesio. Asimismo, los solventes de esta reacción, si bien no están particularmente limitados, incluyen, por ejemplo, éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y lo similar; amidas tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona y lo similar; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno; y solventes mixtos de estos.

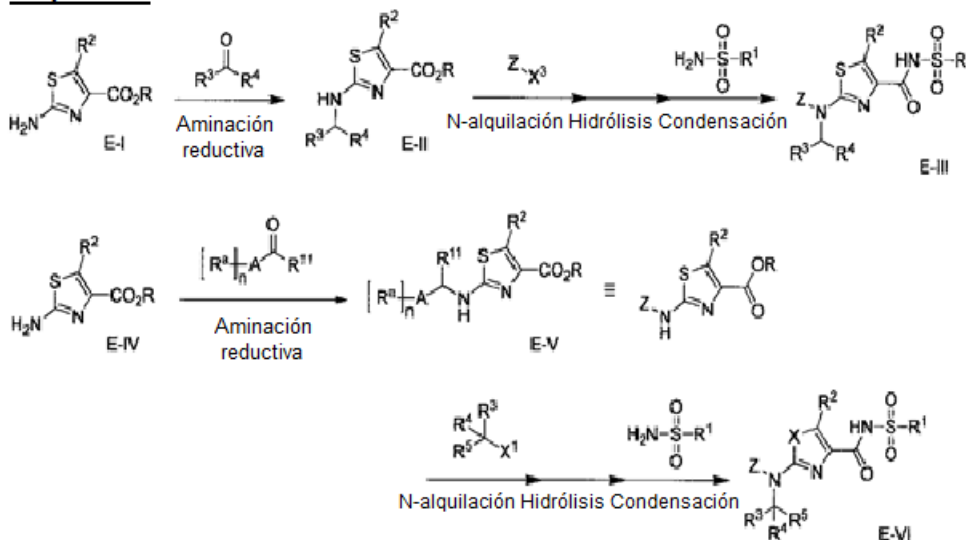
Además, en esta etapa de la reacción, R², R³, R⁴, R⁵ y/o Z pueden ser convertidos usando un método conocido por la persona capacitada en la técnica, dependiendo de la estructura deseada.

Para que la reacción del compuesto (D-IV) forme (D-V), se emplean condiciones similares a las de la reacción del compuesto (A-V) para formar (A-VII) en el Esquema A.

Asimismo, entre los compuestos de la presente invención, se puede sintetizar un compuesto en donde X es un átomo de azufre y R⁵ es un átomo de hidrógeno por aminación reductiva como se ilustra en el Esquema E (1). Alternativamente, entre los compuestos de la presente invención, se puede sintetizar un compuesto en donde Z es Z₂ o Z₃, y R⁵ y R¹² son, ambos, átomos de hidrógeno, por aminación reductiva como se ilustra en el Esquema E (2).

10

[Quím. 8]

Esquema E

15

En la reacción del compuesto (E-I) para formar (E-II), el compuesto (E-II) se obtiene agitando el compuesto (E-I) en un solvente en presencia de un ácido y un agente reductor de hidruros. Los solventes de esta reacción incluyen, por ejemplo, alcoholes tales como metanol y lo similar; amidas tales como NMP y lo similar; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y lo similar; acetonitrilo; agua; y solventes mixtos de estos. Como ácido, por ejemplo, se prefiere el ácido acético. Como agente reductor de hidruros, se prefiere el cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio o 2-picolina borano. En

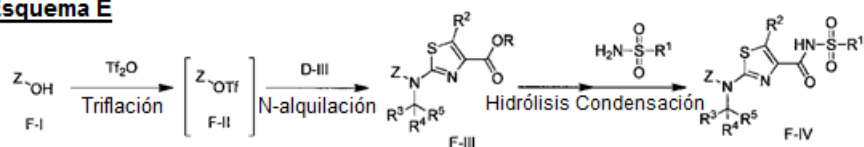
la reacción del compuesto (E-II) para formar (E-III), se sintetiza el compuesto (D-V) usando condiciones similares a las de la reacción del compuesto (D-III) para formar (D-V) en el Esquema D.

Con respecto a la reacción del compuesto (E-IV) para formar (E-V), se pueden aplicar condiciones similares a las de la reacción de (E-I) para formar (E-II). En la reacción del compuesto (E-V) para formar (E-VI), el compuesto (E-VI) puede ser sintetizado usando condiciones similares a las de la reacción del compuesto (A-IV) para formar (A-VII) en el Esquema A.

Asimismo, entre los compuestos de la presente invención, se puede sintetizar un compuesto en donde X es un átomo de azufre y Z es Z3, por el método del siguiente Esquema F. En otras palabras, se somete un compuesto de alcohol (F-I) a sulfonilación de trifluorometano para obtener un compuesto (F-II). Este compuesto es sometido a la reacción con el compuesto (D-III) en el Esquema D, para obtener un compuesto (F-III). El compuesto (F-IV) puede obtenerse a partir de (F-III) llevando a cabo una reacción similar a la de (A-V) para formar (A-VII) en el Esquema A.

[Quím. 9]

Esquema E



La reacción del compuesto (F-I) para formar (F-II) tiene lugar mediante agitación en un solvente en presencia de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico y una base. Como solventes para esta reacción, son preferidos los solventes a base de éter tales como tetrahidrofurano y lo similar, o los hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y lo similar. Como bases, se prefieren piridina, 2,6-lutidina o trietilamina. Esta reacción tiene lugar a

temperatura ambiente hasta -78°C , pero es preferible ejecutar la reacción a 0°C hasta -50°C .

En la reacción del compuesto (F-II) para formar (F-III), se puede obtener un compuesto (F-III) empleando una base y el compuesto (D-III) ilustrado en el Esquema D. La temperatura de reacción es preferiblemente 0°C a 80°C , y más preferiblemente temperatura ambiente hasta 50°C . Las bases pueden incluir hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina, diisopropiletilamina y lo similar, pero preferiblemente hidruro de sodio o carbonato de cesio entre otros. Los solventes de esta reacción, si bien no están particularmente limitados, incluyen, por ejemplo, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y lo similar; amidas tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona y lo similar; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y lo similar; o solventes mixtos de estos.

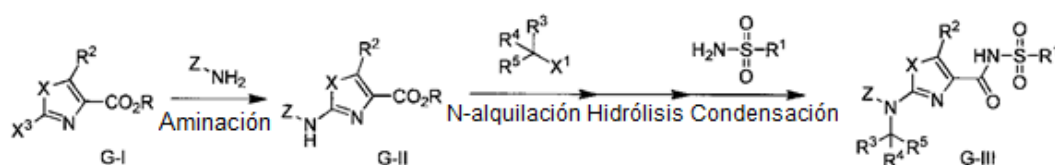
Además, en esta etapa, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y/o Z pueden ser convertidos usando un método conocido por la persona capacitada en la técnica, dependiendo de las estructuras deseadas.

En la reacción del compuesto (F-III) para formar (F-IV), el compuesto (F-IV) puede ser sintetizado empleando condiciones similares a las de la reacción del compuesto (A-V) para formar (A-VII) en el Esquema A.

Asimismo, se puede sintetizar un compuesto en donde Z es Z1 o Z3 a partir de halo azol (G-I) como material crudo, tal cual se ilustra en el Esquema Z.

[Quím. 10]

Esquema G



En la reacción de un compuesto (G-I) para formar (G-II) en donde Z es Z, el compuesto (G-II) se obtiene por calentamiento y agitación del compuesto (G-I) en presencia de un catalizador de paladio, una base y un ligando. Los reactivos y las condiciones que se pueden usar para la reacción son similares a los de la reacción del compuesto (C-I) para formar (C-II) en el Esquema C.

Asimismo, cuando Z es Z³, el compuesto (G-II) se obtiene agitando el compuesto (G-I) mientras se calienta en un solvente en presencia de una base. Para X³, se prefiere un átomo de cloro o un átomo de bromo. Es preferible conducir esta reacción en condiciones de radiación de microondas. En este caso, el solvente no está particularmente limitado, en tanto pueda ser utilizado en una reacción de microondas, y se prefiere dimetilsulfóxido o N-metilpirrolidona. Asimismo, en esta reacción es preferible usar una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y lo similar o aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina o lo similar, como base. Esta reacción tiene lugar a 100°C hasta 200°C, pero es preferible ejecutar la reacción a 120°C hasta 170°C.

En la reacción del compuesto (G-II) para formar (G-III), el compuesto (G-III) puede ser sintetizado empleando condiciones similares a las de la reacción del compuesto (A-V) para formar (A-VII) como se ilustra en el Esquema A.

El agente terapéutico o profiláctico que contiene un compuesto de la presente invención o una sal médicamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, como ingrediente activo, se puede preparar empleando un portador, un agente diluyente y otros aditivos utilizados generalmente en la preparación de formulaciones. Los portadores y agentes diluyentes para las preparaciones pueden hallarse en forma de sólido o líquido, por ejemplo, incluyen los reactivos de uso habitual tales como lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco,

gelatina, agar, pectina, goma arábica, aceite de oliva, aceite de sésamo, manteca de cacao, etilenglicol y lo similar. La administración puede ser cualquier forma de administración oral tal como comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, fármacos en polvo, fármacos líquidos y lo similar, o administración parenteral tal como inyecciones que incluyen infusiones IV e inyecciones musculares, supositorios e inyecciones subcutáneas.

La dosis efectiva de un ingrediente activo en un regulador de la actividad de AR, un agente terapéutico o profiláctico de la presente invención es diferente, dependiendo de las vías de administración, los síntomas de los pacientes, la edad, el sexo, el peso corporal y el tipo de enfermedad. Por lo común, la dosificación se encuentra en un rango de 0,01–1000 mg/día por adulto, la frecuencia de las dosis es en general de 1 a 3 veces/día o 1 a 7 veces/semana. Sin embargo, dado que la dosificación variará en virtud de diversas clases de condiciones, puede alcanzar con una cantidad inferior a las dosis mencionadas anteriormente, o bien puede resultar necesaria una cantidad en exceso de la dosis, superior a los rangos mencionados anteriormente.

Ejemplos

A continuación, se explicarán con mayor detalle las formas de realización de la presente invención a través de ejemplos, aunque la presente invención no se limita a las mismas. El número de ejemplo y el número de compuesto de los compuestos preparados en los Ejemplos es el mismo.

Asimismo, en la presente invención se aplican las siguientes abreviaturas.

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

TBME = metil ter-butiléter

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

AIBN = 2,2'-azobis(isobutironitrilo)

NBS = N-bromosuccinimida

NCS = N-clorosuccinimida

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

5 WSC = clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)

dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

X-phos = 2-diclorohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

xantphos = 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

10 La estructura de un nuevo compuesto aislado se confirmó mediante ^1H -RMN y/o espectrometría de masas con UPLC-MS (cromatografía líquida de velocidad ultra elevada – espectrometría de masas).

Los resultados de LCMS están indicados como un valor de $[\text{M} + \text{H}]^+$ de cada compuesto observado con el siguiente dispositivo, en las siguientes
15 condiciones de análisis (valor medido del peso molecular: es decir, valor medido de una masa molecular $[\text{M}]$ del compuesto más un protón $[\text{H}]^+$ añadido) y el tiempo de retención. Con respecto a $[\text{Br}]$ mencionado en la presente, muestra que se observó un fuerte pico derivado de $\text{M}+2$, un isótopo del átomo de bromo.

Dispositivo: UPLC/MS WATERSACQUITY

20 Columna: ACQUITY UPLC_R BEH C18 2,1*50 mm 1,7 μm

UV: Detección PDA (254 nm)

Temperatura de columna: 40°C

Concentración de la muestra: 0,5 mg/ml (DMSO)

[Condición de gradiente]

25 Solvente: Solución A; H_2O /acetonitrilo = 95/5 (0,05% de TFA), Solución B; H_2O /acetonitrilo = 5/95 (0,05% de TFA)

Caudal: 0,6 ml/min

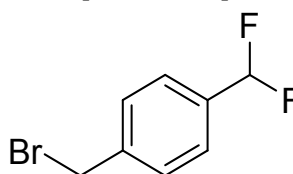
Gradiente: 0,0 minutos para (Solución A/Solución B = 98/2), 0,2 minutos para (Solución A/Solución B = 98/2), 3,0 minutos para (Solución A/Solución B = 0/100), 4,2 minutos para (Solución A/Solución B = 0/100), 4,21 minutos para (Solución A/Solución B = 98/2), 5,2 minutos para (Solución A/Solución B = 98/2):

5

Ejemplo de referencia 1

1-(bromometil)-4-(difluorometil)benceno

[Quím. 11]



10

(1) Se enfrió una solución de 1-bromo-4-(difluorometil)benceno (5,00 g, 24,1 mmol) en THF (75 ml) hasta -78°C con agitación simultánea, y se añadió una solución de n-butil-litio en n-hexano (1,57 M, 16,9 ml, 26,6 mmol) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Luego de añadir DMF (4,09 ml, 53,1 mmol) y elevar la temperatura hasta 0°C en el curso de 1 hora, la solución resultante se agitó durante 14 horas, restituyendo al mismo tiempo la temperatura hasta temperatura ambiente en forma gradual. La solución de reacción se neutralizó agregando una solución acuosa de cloruro de amonio y se realizó la extracción con dietiléter dos veces. Las fracciones orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 4-(difluorometil)benzaldehído (2,49 g, 66%).

20

25

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,08 (1H, s), 7,99 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,70 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,72 (1H, t, $J = 55,9\text{Hz}$).

(2) Se enfrió una solución en etanol (50 ml) de 4-(difluorometil)benzaldehído (2,49 g, 16,0 mmol) hasta 0°C con agitación simultánea, a la cual se añadió borohidruro de sodio (1,21 g, 31,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas, restituyendo al mismo tiempo la temperatura hasta temperatura ambiente en forma gradual. El solvente fue eliminado por destilación y el resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces, luego de añadir una solución acuosa de cloruro de amonio. Las fracciones orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, para obtener [4-(difluorometil)fenil]metanol (2,30 g, 91%). El compuesto obtenido se utilizó para la próxima reacción sin purificación adicional.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,51 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,46 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,65 (1H, t, $J = 56,3\text{Hz}$), 4,76 (2H, s), 1,76 (1H, s).

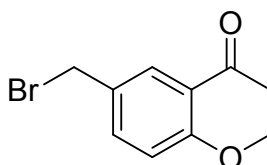
(3) Se enfrió una solución en diclorometano (40 ml) de [4-(difluorometil)fenil]metanol (2,16 g, 13,7 mmol) hasta 0°C con agitación simultánea y se agregó tribromuro de fósforo (1,30 ml, 13,7 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas restituyendo al mismo tiempo la temperatura hasta temperatura ambiente en forma gradual. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de bromuro de sodio, y la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces. Las fracciones orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, para obtener 1-(bromometil)-4-(difluorometil)benceno (1,67 g, 55%) mediante purificación del residuo resultante por cromatografía en columna.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, s), 7,72 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,23 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,11 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,51 (1H, t, $J = 73,7\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 3,38 (3H, s).

Ejemplo de referencia 2

6-(bromometil)croman-4-ona

[Quím. 12]

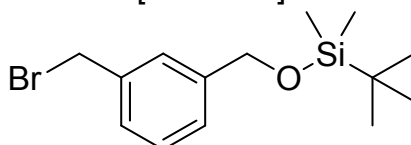


- 5 A una solución en clorobenceno (10 ml) de 6-metilcroman-4-ona (500 mg, 3,08 mmol) se añadió AIBN (101 mg, 0,617 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (538 mg, 1,88 mmol) con agitación simultánea, y la mezcla resultante se calentó y agitó a 80°C durante 2,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano dos veces. Las fracciones
- 10 orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, para obtener 6-(bromometil)croman-4-ona (530 mg, 71%) mediante purificación del residuo resultante por cromatografía en columna.
- ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,91 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3Hz), 4,55 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,47 (2H, s), 2,82 (2H, t, J = 6,6Hz).
- 15

Ejemplo de referencia 3

((3-(bromometil)bencil)oxi)(ter-butil)dimetilsilano

[Quím. 13]



- 20 A una solución en diclorometano (4 ml) de (3-(((ter-butyldimetilsilil)oxi)metil)fenil)metanol (205 mg, 0,811 mmol) se añadieron tetrabromuro de carbono (269 mg, 0,811 mmol) y trifenilfosfina (213 mg, 0,811 mmol) con agitación simultánea a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue eliminado por destilación

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,35–7,26 (4H, m), 4,73 (2H, s), 4,50 (2H, s), 0,95 (9H, s), 0,10 (6H, s).

Los siguientes compuestos intermedios fueron sintetizados a partir de los correspondientes haluros de arilo, haluros de heteroarilo, metil arilo, metil heteroarilo o aldehído o alcohol que fueron compuestos intermedios en el Ejemplo de referencia 1, de acuerdo con un método de los Ejemplos de referencia 1 a 3, empleando protección con un grupo protector apropiado y desprotección, si es necesario.

Chemical structures of 15 bromomethyl-substituted aromatic and heterocyclic compounds:

- 2-(bromomethyl)thiophene
- 4-(bromomethyl)thiophene
- 2-(bromomethyl)furan
- 2-(bromomethyl)pyrrole
- 2-(bromomethyl)imidazole
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-methyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-ethyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-propyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-butyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-pentyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-hexyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-octyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-dodecyl-
- 2-(bromomethyl)imidazole-4-carboxamide, N-phenyl-

15

(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)metanol

OCc1cc(F)c(C(F)F)cc1

(1) Agitando simultáneamente, se añadieron 2-fluoro-4-formilbenzoato de metilo (348 mg, 1,91 mmol), trifluoruro de bis(2-metoxietil)amino azufre (1,01 ml, 5,73 mmol) sin solvente, y etanol (0,022 ml, 0,38 mmol), y la mezcla resultante se agitó con calentamiento concurrente a 65°C durante 14 horas. Se agregó lentamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la eliminación del solvente, se obtuvo el buscado 4-(difluorometil)-2-fluorobenzoato de metilo (267 mg, 68%), mediante purificación por cromatografía en columna.

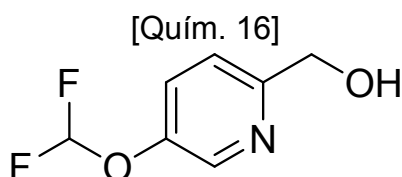
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,04 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,32 (1H, d, J = 10,7Hz), 6,66 (1H, t, J = 56,1Hz), 3,96 (3H, s).

(2) Se agitó una solución de THF (5 ml) que contenía 4-(difluorometil)-2-fluorobenzoato de metilo (312 mg, 1,53 mmol) a 0°C. A esta solución se añadió hidruro de litio y aluminio (75,4 mg, 1,99 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 horas, restituyendo al mismo tiempo la temperatura hasta temperatura ambiente. Se agregaron agua (0,075 ml), 5 M de solución acuosa de hidróxido de sodio (0,056 ml) y agua (0,25 ml) en ese orden y se filtró un material sólido con un filtro de vidrio, para obtener cuantitativamente (4-(difluorometil)-2-fluorofenil)metanol mediante la eliminación del solvente del filtrado por destilación.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,50 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,8Hz), 6,62 (1H, t, J = 56,1Hz), 4,52 (2H, s).

Ejemplo de referencia 5

(5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metanol



(1) A una solución de DMF (23 ml) que contenía 2-bromo-5-hidroxipiridina (2,00 g, 11,5 mmol) se agregaron clorodifluoroacetato de sodio (2,19 g, 14,4 mmol) y

carbonato de potasio (4,24 g, 18,4 mmol), y la mezcla se agitó durante 8 horas con calentamiento simultáneo a 80°C. Una vez diluida la solución de reacción con dietiléter, se aisló una fracción orgánica y se lavó con agua, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, se obtuvo la buscada 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (1,28 g, 50%) mediante purificación por cromatografía en columna.

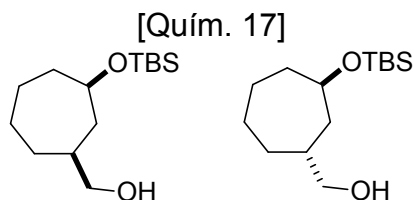
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,27 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,50 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,38 (1H, dd, $J = 8,8, 2,9\text{Hz}$), 6,54 (1H, t, $J = 72,2\text{Hz}$).

(2) A una solución de DMF (15 ml) que contenía 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (1,28 g, 5,71 mmol) disuelta en se agregaron etanol (15 ml), acetato de paladio (128 mg, 0,571 mmol), dppf (634 mg, 1,14 mmol) y trietilamina (1,59 ml, 11,4 mmol), y la mezcla se agitó a 50°C durante 14 horas bajo atmósfera de monóxido de carbono. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fracción orgánica se separó, se lavó con agua y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, se obtuvo 5-(difluorometoxi)picolinato de etilo (1,14 g, 5,20 mmol, 92%) mediante purificación por cromatografía en columna. Esto se disolvió en metanol y la mezcla se agitó a 0°C. A esta solución se añadió una solución de hidruro de diisobutilaluminio-tolueno (1,01 M, 15,5 ml, 15,6 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 40 minutos. Además, se añadieron borohidruro de sodio (197 mg, 5,20 mmol) y metanol (2 ml), y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Luego de añadir sulfato de sodio decahidratado, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y se filtró un material sólido. El solvente del filtrado fue eliminado y el residuo fue purificado por cromatografía en columna, para obtener el (5-(difluorometoxi)piridin-2-il)metanol buscado (1,10 g, 97%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,44 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,50 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 7,30 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,54 (1H, t, $J = 72,7\text{Hz}$), 4,77 (2H, d, $J = 3,9\text{Hz}$), 3,43 (1H, s).

Ejemplo de referencia 6

(cis-3-((t-butildimetilsilil)oxi)cicloheptil)metanol y (trans-3-((t-butildimetilsilil)oxi)cicloheptil)metanol



5

(1) Se disolvió quelado de dimetil sulfuro de bromuro de cobre (I) (186,6 mg, 0,91 mmol) en THF (45 ml) y la mezcla se agitó a -10°C . A esta solución se añadió gota a gota solución de 1,0 M de THF (10,9 ml) de bromuro de vinil magnesio, y la mezcla se agitó a -10°C durante 1 hora. Luego, la mezcla se enfrió hasta -78°C y se agregó lentamente gota a gota 2-ciclohepten-1-ona de uso comercial (1,00 g, 9,01 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. Luego de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, se obtuvo el 3-vinilcicloheptano buscado (0,20 g, 16%) mediante purificación por cromatografía en columna.

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,83–5,75 (1H, m), 4,99 (2H, dd, $J = 19,8, 14,4\text{Hz}$), 2,56–2,48 (5H, m), 1,99–1,85 (2H, m), 1,75–1,57 (2H, m), 1,51–1,39 (2H, m).

20

(2) Una solución de EtOH/THF = 1:1 (6,5 ml) que contenía 3-vinilcicloheptano (0,27 g, 1,95 mmol) se enfrió hasta 0°C y se agitó. A esta solución se añadió borohidruro de sodio (96,1 mg, 2,54 mmol), y la mezcla volvió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, se obtuvo una forma de alcohol (0,24 g, 90%) mediante purificación por cromatografía en columna. La forma de alcohol resultante (0,24 g, 1,76 mmol) se disolvió en DMF y la mezcla se agitó a 0°C . A esta solución, se añadió imidazol (0,44 g, 3,88 mmol) y cloruro de

25

t-butildimetilsililo (0,30 g, 1,97 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta solución de reacción, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con n-hexano y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener t-butildimetilsilil-((3-vinilcicloheptil)oxi)silano (0,32 g, 73%).

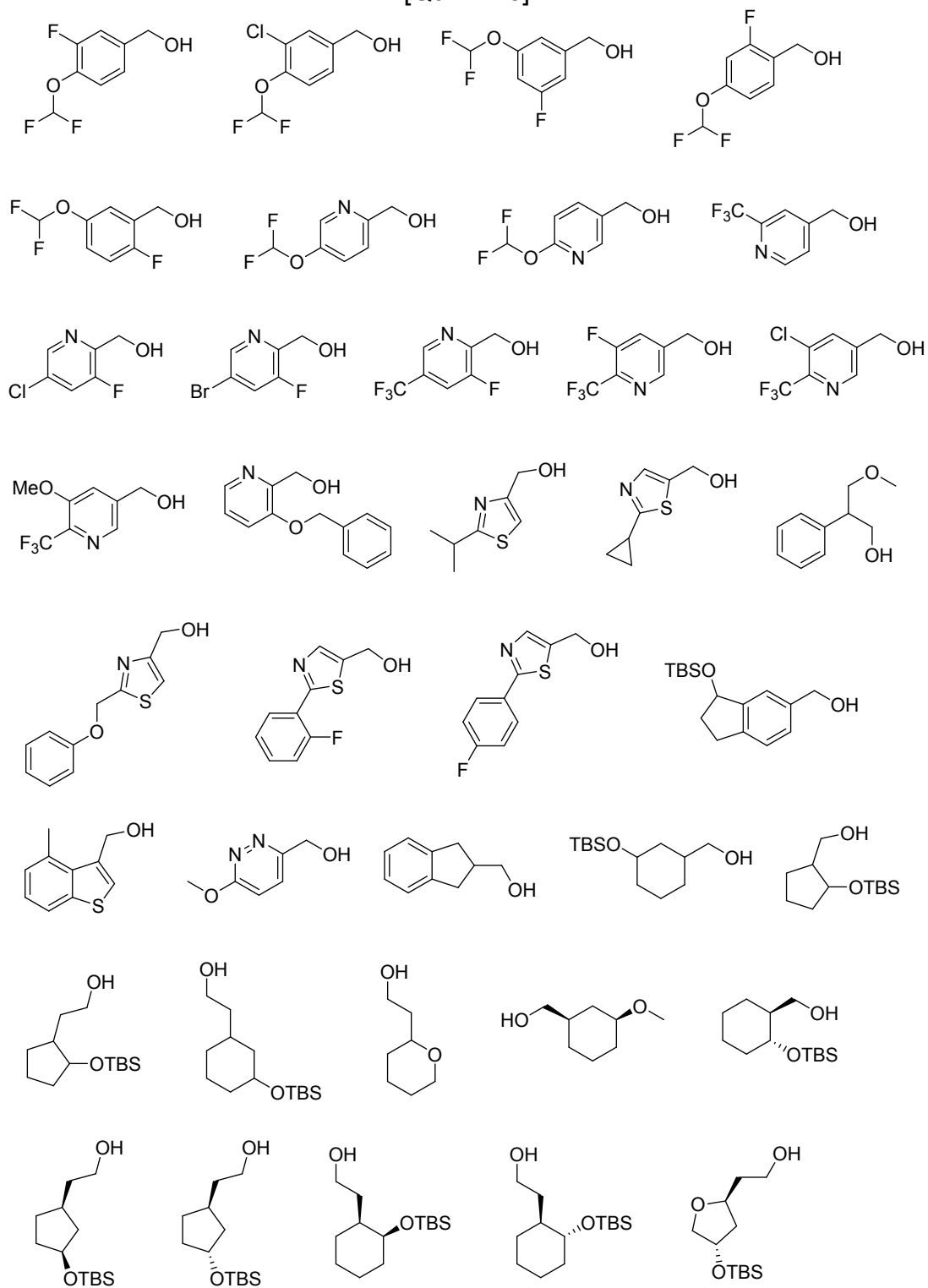
(3) A una solución de THF (4,3 ml) que contenía t-butildimetilsilil-((3-vinilcicloheptil)oxi)silano (0,33 g, 1,28 mmol) se agregaron N-óxido de N-metilmorfolina (0,32 g, 2,82 mmol) y una solución al 2,5% en peso de tetraóxido de osmio en 2-metil-2-propanol (0,51 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A esta solución de reacción se agregaron una solución acuosa de sulfito de sodio y una solución acuosa de cloruro de amonio en ese orden, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica resultante se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, el residuo resultante se disolvió en etanol:agua = 1:1 (10 ml), y se agregó peryodato de sodio (0,69 g, 3,2 mmol), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con dietiléter. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el solvente fue eliminado por destilación. El residuo resultante disuelto en etanol (4,3 ml) se enfrió hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (0,10 g, 2,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A esta solución de reacción se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Después de que el solvente fue eliminado por destilación, se obtuvo (cis-3-((t-butildimetilsilil)oxi)cicloheptil)metanol (0,11 g, 33%) y (trans-3-((t-butildimetilsilil)oxi)cicloheptil)metanol (0,12 g, 36%) mediante purificación por cromatografía en columna, respectivamente.

Isómero cis: ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,06–4,01 (1H, m), 3,42 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 1,99–1,08 (11H, m), 0,89 (9H, s), 0,04 (6H, s).

Isómero trans: ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,83–3,80 (1H, m), 3,44 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 1,89–1,24 (11H, m), 0,89 (9H, s), 0,05 (6H, s).

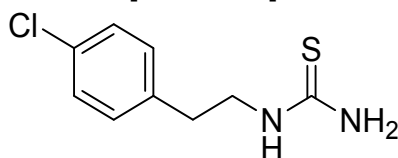
- 5 Los siguientes compuestos intermedios fueron sintetizados a partir de un correspondiente éster, haluro de arilo, haluro de heteroarilo, cetona o alqueno, que es un compuesto intermedio en el Ejemplo de referencia 6, de acuerdo con cualquiera de los métodos de los Ejemplos de referencia 4 a 6, con protección empleando un grupo protector apropiado y desprotección, si es necesario.
- 10 Asimismo, cada indicación estereoscópica que sigue muestra una configuración relativa e indica estereoisómero distinto del estereoisómero explícitamente indicado.

[Quím. 18]



Ejemplo de referencia 7

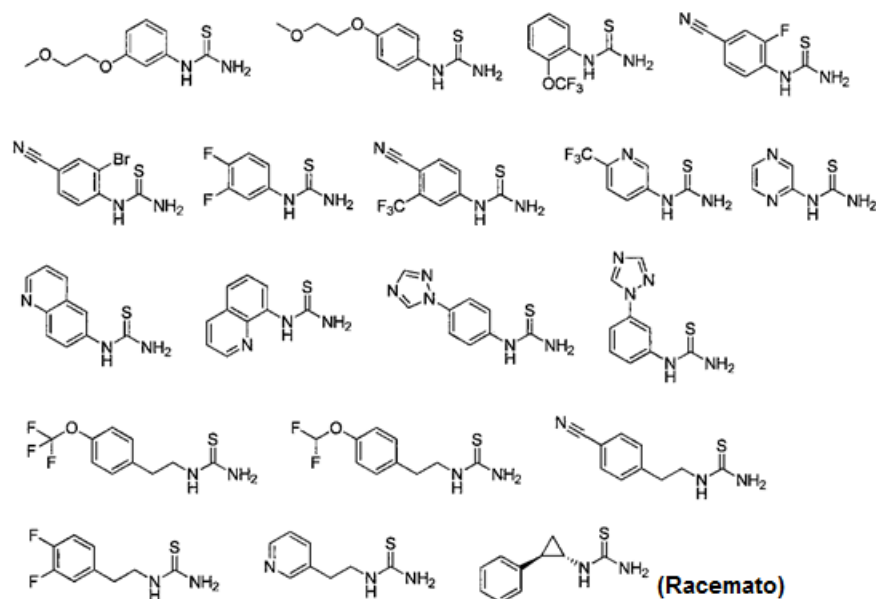
[Quím. 19]



A una solución de THF (100 ml) que contenía 2-(4-clorofenil)etanamina (1,40 ml, 10,0 mmol) se añadió isotiocianato de benzoílo (1,44 ml, 10,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El solvente fue eliminado para obtener una sustancia aceitosa de color amarillo. Se añadió hexano (100 ml) y el sólido resultante fue filtrado. A una solución del sólido disuelto en etanol (100 ml) se añadió 1 M de solución acuosa de hidróxido de sodio (10,0 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante una noche. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, una parte del solvente fue eliminada por destilación, y la mezcla fue concentrada hasta aproximadamente 20 ml. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) tres veces. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, la mezcla se lavó con TBME, para obtener 1-(4-clorofenetil)tiourea (1,66 g, 77%) en forma de un sólido blanco. La mezcla se utilizó para la próxima reacción sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos intermedios fueron sintetizados a partir de un compuesto de amina primaria correspondiente, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de referencia 7.

[Quím. 20]

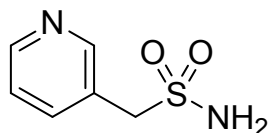


Ejemplo de referencia 8

(3-piridilmetil)sulfonamida

5

[Quím. 21]

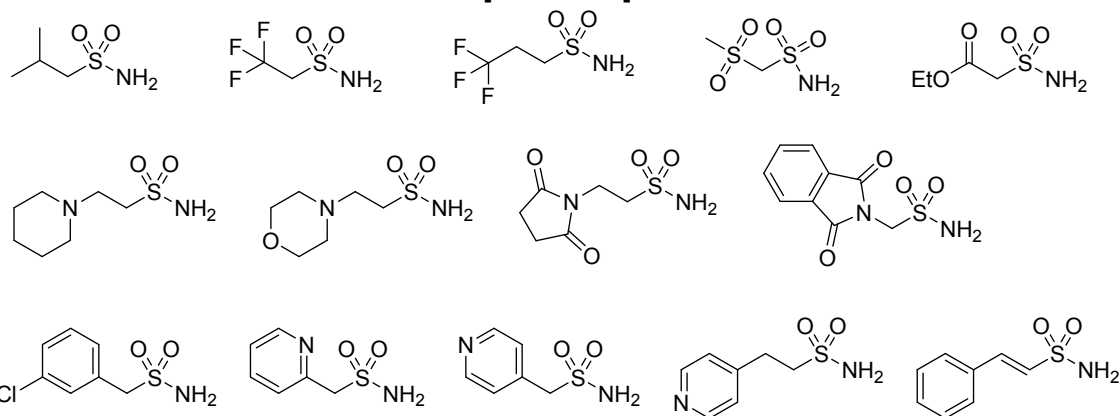


A una solución de THF (2 ml) que contenía trifluorometansulfonato de cloruro de (3-piridilmetil)sulfonilo (100 mg, 0,293 mmol) se añadió hidróxido de amonio (28%, 1,00 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una
10 noche. El solvente fue eliminado por destilación y el sólido resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fracciones orgánicas fueron combinadas y el solvente fue eliminado, y la mezcla se purificó empleando columna de SCX, para obtener (3-piridilmetil)sulfonamida (46 mg, 91%) en forma de un sólido blanco.

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,53–8,53 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,8, 4,9Hz), 6,92 (2H, s), 4,31 (2H, s).

Los siguientes compuestos intermedios, D-2 a D-15, fueron sintetizados a partir de los correspondientes compuestos de cloruro de alquilsulfonilo, de acuerdo con el método del Ejemplo de referencia 8.

[Quím. 22]

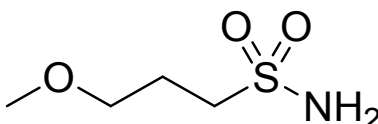


5

Ejemplo de referencia 9

3-metoxipropano-1-sulfonamida

[Quím. 23]



- 10 (1) A una solución de acetona (50 ml) que contenía 1-bromo-3-metoxipropano (3,06 g, 20,0 mmol) se añadió S-potasio del ácido tioacético (2,74 g, 24,0 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche con calentamiento simultáneo bajo reflujo. La solución de reacción fue sometida a filtración en celite y el celite fue además lavado con acetona (100 ml) y el solvente fue eliminado por destilación del filtrado
- 15 combinado, bajo presión reducida, para obtener S-(3-metoxipropilo) del ácido etanotioico en forma de una sustancia aceitosa de color marrón. La sustancia se utilizó para la próxima reacción sin purificación adicional.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 3,42 (2H, t, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,33 (3H, s), 2,95 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,33 (3H, s), 1,89–1,80 (2H, m).

- 20 (2) A una solución mixta de 2 M de ácido clorhídrico (5,5 ml) y acetonitrilo (30 ml) se añadió NCS (10,7 g, 80,0 mmol) en varias tandas. Se añadió gota a gota una

solución de acetonitrilo (6,3 ml) que contenía S-(3-metoxipropilo) del ácido etanotioico a la mezcla anterior a 20–25°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El procedimiento de separación tuvo lugar agregando diclorometano (70 ml) y una solución saturada de sal (70 ml), y la fracción orgánica se lavó dos veces en una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación, la extracción se llevó a cabo con hexano (100 ml) dos veces, y el solvente fue eliminado nuevamente por destilación, para obtener sulfonilcloruro de 3-metoxi-1-propano en forma de una sustancia aceitosa incolora. El producto crudo se utilizó para la próxima reacción sin purificación adicional.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 3,83–3,77 (2H, m), 3,54 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,36 (3H, s), 2,33–2,25 (2H, m).

(3) A una solución de diclorometano (67 ml) que contenía 2,4-dimetoxibencilamina (3,68 g, 22,0 mmol) y trietilamina (2,23 g, 22,0 mmol) se añadió gota a gota una solución de diclorometano (7 ml) que contenía cloruro de 3-metoxi-1-propanosulfonilo a temperatura ambiente con agitación simultánea. Después de agitar la mezcla durante una noche, se añadió una solución acuosa de amonio saturada (100 ml) y se llevó a cabo la extracción con diclorometano dos veces. Las fracciones orgánicas fueron combinadas y secadas sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente por destilación, se obtuvo N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-metoxi-1-propano sulfonamida (4,98 g, tres fases de 82%), mediante purificación por cromatografía en columna.

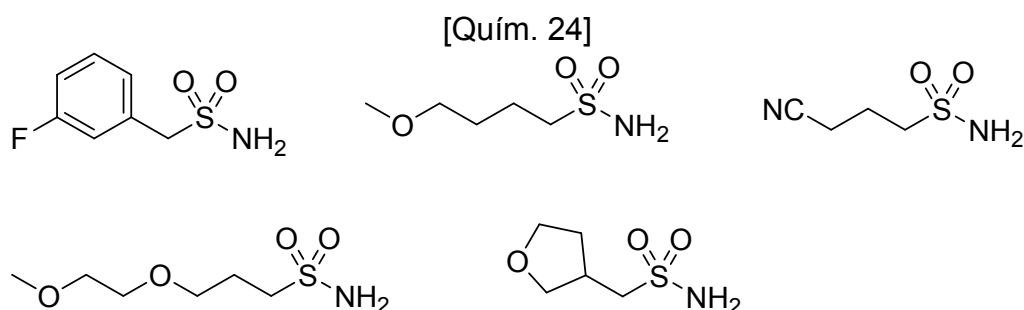
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,16 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,48–6,42 (2H, m), 4,85 (1H, t, $J = 6,3\text{Hz}$), 4,22 (2H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,84 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,35 (2H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,27 (3H, s), 2,97–2,91 (2H, m), 1,96–1,87 (2H, m).

(4) Se disolvió N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-3-metoxi-1-propano sulfonamida (4,98 g, 16,4 mmol) en diclorometano (20 ml) con agitación simultánea y se

añadió TFA (20 ml) a esta solución. Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas, se añadió metanol (200 ml) para precipitar un sólido. El sólido fue eliminado por filtración en celite y se eliminaron el solvente y el TFA por destilación, para obtener 3-metoxi-1-propano sulfonamida (2,34 g, 93%) en forma de una sustancia aceitosa.

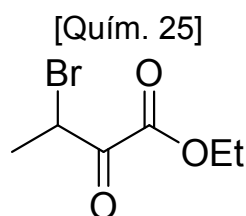
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,92 (2H, s ancho), 3,52 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 3,27–3,21 (2H, m), 2,17–2,08 (2H, m).

Los siguientes compuestos intermedios fueron sintetizados a partir del correspondiente alquilo halogenado, de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de referencia 9.



Ejemplo de referencia 10

3-bromo-2-oxobutirato de etilo



A una solución de cloroformo (250 ml) que contenía 2-hidroxibutirato de etilo (25,0 g, 189 mmol) se añadió N-bromosuccinimida (67,3 g, 378 mmol) a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas.

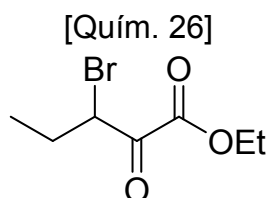
La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con hexano después de la filtración con celite. El filtrado se concentró bajo presión

reducida, para obtener 3-bromo-2-oxobutirato de etilo (38,2 g, 97%) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,17 (1H, c, $J = 6,7\text{Hz}$), 4,39 (2H, cd, $J = 7,2, 1,8\text{Hz}$), 1,82 (3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 1,40 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

5 Ejemplo de referencia 11

3-bromo-2-oxovalerato de etilo

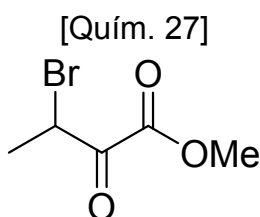


10 Se sintetizó 3-bromo-2-oxovalerato de etilo usando un método similar al del Ejemplo de referencia 10 mediante el uso de 2-hidroxivalerato de etilo como material crudo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 4,98 (1H, dd, $J = 8,3, 5,9\text{Hz}$), 4,38 (2H, cd, $J = 7,2, 1,3\text{Hz}$), 2,14–2,01 (2H, m), 1,40 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,08 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 12

15 3-bromo-2-oxobutirato de metilo



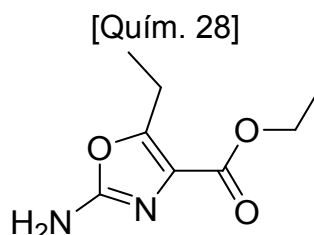
20 A una solución de tetracloruro de carbono (172 ml) que contenía 2-oxobutirato de metilo (10,0 g, 86,1 mmol) se añadió una gota de ácido sulfúrico concentrado y luego se añadió gradualmente NBS (15,3 g, 86,1 mmol), con agitación simultánea. La mezcla se calentó hasta 75°C y se agitó durante 6 horas, se añadió acetato de etilo a la misma, y la mezcla resultante se lavó con agua dos veces y con 1 M de ácido clorhídrico dos veces. Después de secarse la fracción orgánica sobre sulfato de magnesio y eliminarse el solvente por destilación, el

producto fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 3-bromo-2-oxobutanato de metilo (15,0 g, 83%) en forma de una sustancia aceitosa de color amarillo.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 5,18 (1H, c, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,94 (3H, s), 1,82 (3H, d, $J = 6,8\text{Hz}$).

5 Ejemplo de referencia 13

2-amino-5-etiloxazol-4-carboxilato de etilo



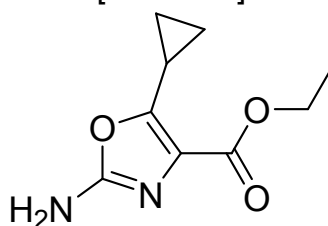
A una solución de etanol (224 ml) que contenía éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxoaléxico (10,0 g, 44,8 mmol) sintetizado por el método mencionado en el Ejemplo de referencia 11, se añadió urea (5,12 g, 67,2 mmol), y la solución de reacción se agitó durante 15 horas con calentamiento simultáneo a 80°C. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, el solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fracciones orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante se lavó con un solvente mixto de acetato de etilo/hexano (1/4), para obtener 2-amino-5-etiloxazol-4-carboxilato de etilo (5,70 g, 69%) en forma de un sólido.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,66 (2H, s), 4,17 (2H, c, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,82 (2H, c, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,23 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,12 (3H, t, $J = 7,3\text{Hz}$).

Ejemplo de referencia 14

2-amino-5-ciclopropiloxazol-4-carboxilato de etilo

[Quím. 29]



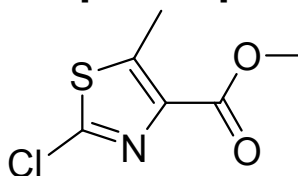
La síntesis se llevó a cabo usando 3-ciclopropil-2-oxoetil propionato de etilo como material crudo y un método similar a los Ejemplos de referencia 12 y 13.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,62 (2H, s), 4,18 (2H, c, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,53–2,51 (1H, m), 1,24 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,02–0,99 (2H, m), 0,82–0,81 (2H, m).

Ejemplo de referencia 15

2-cloro-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo

[Quím. 30]



Una solución de acetonitrilo (130 ml) que contenía 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (10,0 g, 58,1 mmol) se dividió en dos recipientes para 2 lotes y se agitó cada uno. A cada recipiente se añadió cloruro de cobre (II) (5,86 g, 43,6 mmol) y se añadió lentamente gota a gota nitrito de ter-butilo (5,22 ml, 43,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se eliminó el acetonitrilo bajo presión reducida por destilación, se agregó agua y se reguló el pH a 3–4, agregando 1 M de ácido clorhídrico. La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces y las fracciones orgánicas fueron combinadas. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, se obtuvo 2-cloro-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (10,4 g, 93%) mediante purificación por cromatografía en columna.

^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 3,81 (3H, s), 2,68 (3H, s).

Ejemplo 1

2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 1)

- 5 (1) A una solución de etanol (220 ml) que contenía (4-cianofenil)tiourea (30,0 g, 169 mmol) se añadió 3-bromo-2-oxobutirato de etilo (42,5 g, 203 mmol) sintetizado de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo de referencia 10, y la solución de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción hasta temperatura ambiente y eliminar el solvente bajo presión reducida por destilación, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado bajo presión reducida por destilación, para obtener 2-(4-ciano-anilino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (44 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (DMSO) δ : 10,74 (1H, s), 7,76 (4H, s), 4,27 (2H, c, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,60 (3H, s), 1,31 (3H, t, $J = 7,0\text{Hz}$).

- (2) Una solución de DMF (50 ml) que contenía 2-(4-cianoanilino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (6,00 g, 20,9 mmol) se enfrió hasta 0°C. Luego de añadir hidruro de sodio (1,25 g, 31,3 mmol) a esta solución y agitar a 0°C durante 20 minutos, se agregó una solución de reacción de bromuro de bencilo (5,12 ml, 31,3 mmol), y luego la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado bajo presión reducida por destilación, y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-

(bencil(4-cianofenil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (5,99 g, 76%) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,55 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,32–7,24 (5H, m), 5,20 (2H, s), 4,35 (2H, c, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,61 (3H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

- 5 (3) A una solución mixta de THF (40 ml) – metanol (40 ml) que contenía 2-(bencil(4-cianofenil)amino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (4,84 g, 12,8 mmol), se añadió 2,5 M de solución acuosa de hidróxido de sodio (20 ml, 50 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de diluir la solución de reacción agregando agua, se añadieron 6 M de ácido
- 10 clorhídrico (8,3 ml, 50 mmol) para neutralizar la solución. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces y las fracciones orgánicas fueron combinadas. Las fracciones orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado bajo presión reducida por destilación y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo, para obtener
- 15 ácido 2-(N-bencil-4-cianoanilino)-5-metiltiazol-4-carboxílico (3,72 g, 83%) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,65 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,46 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,36–7,30 (3H, m), 7,24–7,23 (2H, m), 5,16 (2H, s), 2,65 (3H, s).

- (4) Se disolvió ácido 2-(N-bencil-4-cianoanilino)-5-metiltiazol-4-carboxílico
- 20 (2,16 g, 22,7 mmol), metansulfonamida (2,16 g, 22,7 mmol) y DMAP (1,39 g, 11,4 mmol) en diclorometano (50 ml) y se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (4,35 g, 22,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fracción orgánica se lavó
- 25 con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado bajo presión reducida por destilación y el residuo resultante fue

purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-(N-bencil-4-cianoanilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (3,00 g, 62%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,17 (1H, s), 7,81 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,65 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,32–7,20 (5H, m), 5,45 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,57 (3H, s).

5 Tiempo de retención de UPLC = 2,65 min.

Masa obs. = 427,02 (M+H)⁺

Ejemplo 2

2-[4-ciano-N-[[2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 2)

10 (1) A una solución de THF (15 ml) que contenía [2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metanol (525 mg, 2,87 mmol) se añadió trietilamina (0,799 ml, 5,73 mmol), y la mezcla se enfrió hasta 0°C y se agitó. Se añadió cloruro de metansulfonilo (361 mg, 3,15 mmol) gota a gota a esta solución y la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente, con agitación simultánea durante 2 horas. Se añadió agua
15 a la solución y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, para obtener un [2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metansulfonato de metilo crudo mediante la eliminación del solvente. El producto crudo se utilizó para la próxima reacción sin purificación adicional.

(2) Se disolvió 2-(4-cianoanilino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (783 mg, 2,87 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2,9 ml) y se añadió hidruro de sodio (150 mg, 3,44 mmol) a la solución. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió [2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metansulfonato de metilo (749 mg, 2,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se añadió 5 M de solución acuosa de hidróxido
20 de sodio (1,72 ml, 8,60 mmol), y la mezcla se calentó hasta 40°C y se hizo reaccionar adicionalmente durante 3 horas. La solución de reacción se neutralizó con 2 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces.

La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado bajo presión reducida por destilación, para obtener ácido 2-[4-ciano-N-[[2-(trifluorometil)-4-il]metil]anilino]-5-metiltiazol-4-carboxílico (1,20 g, 99%).

5 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,73 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,85 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,71 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,39 (2H, s), 2,54 (3H, s).

(3) Para el ácido 2-[4-ciano-N-[[2-(trifluorometil)-4-il]metil]anilino]-5-metiltiazol-4-carboxílico (1,20 g, 2,83 mmol), se llevó a cabo el procedimiento similar al del Ejemplo 1(4), para obtener un producto crudo (1,56 g). Este fue
10 recristalizado a partir de etanol, para obtener 2-[4-ciano-N-[[2-(trifluorometil)tiazol-4-il]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (474 mg).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,03 (1H, s), 7,88 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,63 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,57 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

Masa obs. = 501,88 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 3 a 202 fueron sintetizados usando los materiales iniciales, reactivos comerciales y/o compuestos intermedios correspondientes de los Ejemplos de referencia de acuerdo con un método del
20 Ejemplo 1 o 2, con protección usando un grupo protector apropiado y desprotección, si es necesario.

Ejemplo 3

2-[4-ciano-N-[(3-metoxifenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 3)

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,13 (0,9H, s), 7,73 (2,0H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,57 (2,0H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,12 (1,0H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,77 (1,1H, s), 6,74 (1,1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 6,71 (1,0H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 5,33 (1,9H, s), 3,60 (3,0H, s), 3,24 (3,1H, s), 2,49 (3,0H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,29 min.

Masa obs. = 457,14 (M+H)⁺

Ejemplo 4

2-[4-ciano-N-[[3-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 4)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,24 (1H, s), 7,83 (2H, t, J = 4,4Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,18 (1H, t, J = 73,9Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,11 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 8,3Hz), 5,49 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

10 Masa obs. = 493,11 (M+H)⁺

Ejemplo 5

2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 5)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,32 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,26-7,25 (1H, m), 7,19-7,15 (2H, m), 6,58 (1H, t, J = 73,4Hz), 5,21 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 493,15 (M+H)⁺

Ejemplo 6

20 2-[4-ciano-N-[[3-(hidroximetil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 6)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,18 (1H, s), 7,81 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,24 (2H, m), 7,14 (2H, m), 5,44 (2H, s), 5,14 (1H, s), 4,43 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,57 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 1,95 min.

Masa obs. = 457,10 (M+H)⁺

Ejemplo 7

2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 7)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,19 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,15 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,54 min.

Masa obs. = 511,27 (M+H)⁺

Ejemplo 8

2-[4-ciano-N-[(2-cianofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 8)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,22 (1H, s), 7,70–7,68 (3H, m), 7,57 (1H, t, J = 7,2Hz), 7,46–7,39 (4H, m), 5,36 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,17 min.

Masa obs. = 452,02 (M+H)⁺

Ejemplo 9

2-[4-ciano-N-[(3-cianofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 9)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,61–7,58 (1H, m), 7,50–7,48 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,19 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,16 min.

Masa obs. = 451,98 (M+H)⁺

Ejemplo 10

2-[4-ciano-N-[(4-cianofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 10)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,11 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0Hz), 5,21 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,16 min.

Masa obs. = 452,02 (M+H)⁺

Ejemplo 11

2-[4-ciano-N-[(4-metilsulfanilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-
5 4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 11)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz),
7,20 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,0Hz), 5,09 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,64
(3H, s), 2,46 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

10 Masa obs. = 473,03 (M+H)⁺

Ejemplo 12

2-[4-ciano-N-[(4-metilsulfonilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-
4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 12)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,08 (1H, s), 7,93 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz),
7,46-7,42 (4H, m), 5,25 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,06 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,97 min.

Masa obs. = 505,00 (M+H)⁺

Ejemplo 13

20 2-[4-ciano-N-[(2-fluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-
carboxamida (Síntesis de Compuesto número 13)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,29 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4Hz),
7,30-7,27 (1H, m), 7,24-7,20 (1H, m), 7,12-7,05 (2H, m), 5,17 (2H, s), 3,36 (3H,
s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,32 min.

25 Masa obs. = 444,98 (M+H)⁺

Ejemplo 14

2-[4-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 14)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,18 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,31 (1H, dd, J = 7,6, 6,0Hz), 7,03–6,96 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,14 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,34 min.

Masa obs. = 445,06 (M+H)⁺

Ejemplo 15

2-[4-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 15)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,21 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,19 (2H, dd, J = 8,4, 5,2Hz), 7,02 (2H, t, J = 8,4Hz), 5,11 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

Masa obs. = 444,98 (M+H)⁺

Ejemplo 16

2-[4-ciano-N-(m-tolilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 16)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,21 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,02–6,99 (1H, m), 5,10 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,32 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 441,01 (M+H)⁺

Ejemplo 17

2-[4-ciano-N-(p-tolilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 17)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,22 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,13 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,10 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,10 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,32 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

5 Masa obs. = 441,01 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 18

2-[N-[(3-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 18)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,18 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,28-7,27 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,12-7,11 (1H, m), 5,13 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,45 min.

Masa obs. = 460,98 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 19

15 2-[4-ciano-N-(ciclopentilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 19)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,27 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,88 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,02-6,99 (1H, m), 3,37 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,20 (1H, quint, $J = 7,6\text{Hz}$), 1,62-1,55 (6H, m), 1,26-1,19 (2H, m).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,53 min.

Masa obs. = 419,09 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 20

2-[4-ciano-N-(2-fenoxietil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 20)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,57 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,27 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,96 (1H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,78 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 4,32 (2H, t, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,27 (2H, t, $J = 4,8\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,39 min.

Masa obs. = 457,02 (M+H)⁺

Ejemplo 21

2-(N-bencil-4-metoxi-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

5 (Síntesis de Compuesto número 21)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,33–7,31 (5H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,8Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,00 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

Masa obs. = 432,09 (M+H)⁺

10 Ejemplo 22

2-[N-bencil-4-(2-metoxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 22)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,42 (1H, s ancho), 7,31–7,24 (5H, m), 7,10 (2H, dd, J = 6,9, 2,1Hz), 6,92 (2H, dd, J = 6,9, 2,1Hz), 5,00 (2H, s), 4,12–4,09 (2H, m), 3,77–3,74 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 476,11 (M+H)⁺

Ejemplo 23

20 2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 23)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,11 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,46 min.

25 Masa obs. = 460,90 (M+H)⁺

Ejemplo 24

2-[4-ciano-N-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 24)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,18 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,56 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,49–7,40 (5H, m), 5,21 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

5 Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

Masa obs. = 495,00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 25

2-[4-ciano-N-(2-naftilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 25)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (1H, s), 7,84–7,76 (3H, m), 7,65–7,63 (3H, m), 7,49–7,46 (4H, m), 7,35 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,30 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

Masa obs. = 477,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 26

15 2-[N-(benzofuran-5-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 26)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,95 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,71 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,56–7,53 (4H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,91 (1H, dd, $J = 1,7, 0,7\text{Hz}$), 5,32 (2H, s), 2,80 (3H, s), 2,54 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 467,07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 27

2-[N-bencil-2-(trifluorometoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 27)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,36 (1H, s ancho), 7,39 (2H, d, $J = 4,0\text{Hz}$), 7,32–7,20 (7H, m), 4,98 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,63 min.

Masa obs. = 486,03 (M+H)⁺

Ejemplo 28

2-(N-bencil-4-fluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 28)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,35 (1H, s ancho), 7,32–7,17 (7H, m), 7,07 (2H, t, J = 8,4Hz), 5,02 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,53 min.

Masa obs. = 420,09 (M+H)⁺

Ejemplo 29

10 2-(N-bencil-3-fluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 29)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,30 (1H, s ancho), 7,34–7,24 (6H, m), 7,02–6,99 (3H, m), 5,08 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,51 min.

15 Masa obs. = 420,05 (M+H)⁺

Ejemplo 30

2-(N-bencil-2-fluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 30)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,35 (1H, s ancho), 7,34–7,26 (6H, m), 7,21–7,11 (3H, m), 5,00 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

Masa obs. = 420,05 (M+H)⁺

Ejemplo 31

2-(N-bencil-4-cloro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

25 (Síntesis de Compuesto número 31)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,33 (1H, s ancho), 7,37–7,17 (9H, m), 5,04 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,68 min.

Masa obs. = 436,05 (M+H)⁺

Ejemplo 32

2-(N-bencil-3-cloro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

5 (Síntesis de Compuesto número 32)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,29 (1H, s ancho), 7,35–7,25 (8H, m), 7,19–7,16 (1H, m), 5,07 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,64 min.

Masa obs. = 436,05 (M+H)⁺

10 Ejemplo 33

2-(N-bencil-2-cloro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 33)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,41 (1H, s ancho), 7,53 (1H, dd, J = 8,0, 1,6Hz), 7,35–7,22 (7H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,0, 1,6Hz), 4,99 (2H, s ancho), 3,37 (3H, s), 2,58 (3H, s).

15

Tiempo de retención de UPLC = 2,58 min.

Masa obs. = 436,01 (M+H)⁺

Ejemplo 34

2-[N-bencil-4-(trifluorometoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-

20 carboxamida (Síntesis de Compuesto número 34)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,30 (1H, s ancho), 7,33–7,21 (9H, m), 5,06 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,60 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,72 min.

Masa obs. = 486,03 (M+H)⁺

25 Ejemplo 35

2-[N-bencil-3-(trifluorometoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-

carboxamida (Síntesis de Compuesto número 35)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,28 (1H, s ancho), 7,41 (1H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,33–7,12 (8H, m), 5,08 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,62 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,69 min.

Masa obs. = 486,07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Ejemplo 36

2-(N-bencil-2,4-difluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 36)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,35 (1H, s ancho), 7,29–7,26 (5H, m), 7,13 (1H, dt, $J = 8,8, 5,6\text{Hz}$), 6,97–6,83 (2H, m), 4,97 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,60 (3H, s).

10 Tiempo de retención de UPLC = 2,52 min.

Masa obs. = 438,05 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 37

2-(N-bencil-3,4-dicloro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 37)

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,27 (1H, s ancho), 7,46–7,29 (7H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 8,7, 2,4\text{Hz}$), 6,97–6,83 (2H, m), 5,05 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,62 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,80 min.

Masa obs. = 469,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 38

20 2-(N-bencil-4-benciloxi-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 38)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,39 (1H, s ancho), 7,42–7,26 (10H, m), 7,13 (2H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 6,96 (2H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 5,05 (2H, s), 5,00 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,57 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,80 min.

Masa obs. = 508,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 39

2-[4-ciano-N-[(4,4-difluorociclohexil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 39)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (1H, s), 7,74 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8Hz), 3,87 (2H, d, J = 6,8Hz), 3,39 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,11–2,05 (2H, m), 1,78–1,66 (5H, m), 1,37–1,34 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 469,11 (M+H)⁺

Ejemplo 40

2-[4-ciano-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 40)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,16 (1H, s), 7,84 (2H, d, J = 9,3Hz), 7,75 (2H, d, J = 9,3Hz), 7,33 (1H, s), 5,39 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,03 min.

Masa obs. = 448,06 (M+H)⁺

Ejemplo 41

2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 41)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,24 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,36–6,99 (5H, m), 5,46 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 492,95 (M+H)⁺

Ejemplo 42

2-[4-ciano-N-(2-piridilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 42)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,30 (1H, s ancho), 8,65 (1H, d, J = 4,8Hz), 7,88 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43–7,40 (2H, m), 5,35 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,56 min.

Masa obs. = 428,01 (M+H)⁺

Ejemplo 43

2-[4-ciano-N-(3-piridilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 43)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (1H, s ancho), 8,89 (1H, s), 8,67 (1H, d, J = 5,2Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,73-7,67 (3H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,31 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,44 min.

10 Masa obs. = 428,05 (M+H)⁺

Ejemplo 44

2-[4-ciano-N-(4-piridilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 44)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,02 (1H, s), 8,75 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,57 (2H, d, J = 5,6Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,33 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,42 min.

Masa obs. = 428,01 (M+H)⁺

Ejemplo 45

20 2-[4-ciano-N-(o-tolilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 45)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,23-7,22 (2H, m), 7,18-7,14 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 7,6Hz), 5,13 (2H, s), 3,38 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,35 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 441,05 (M+H)⁺

Ejemplo 46

2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 46)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,12 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0Hz), 5,21 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 495,00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 47

2-(N-bencil-2-metoxi-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 47)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,46 (1H, s ancho), 7,34–7,24 (6H, m), 7,08 (1H, dd, J = 7,5, 1,5Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,1Hz), 6,93–6,91 (1H, m), 4,95 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,56 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

Masa obs. = 432,13 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 48

2-(N-bencil-3,4-difluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 48)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,33 (1H, s ancho), 7,36–6,989 (8H, m), 5,04 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,55 min.

Masa obs. = 438,09 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 49

2-[bencil(3-piridil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 49)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,31 (1H, s ancho), 8,58 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 8,53 (1H, dd, $J = 4,5, 1,2\text{Hz}$), 7,58 (1H, dt, $J = 8,4, 2,1\text{Hz}$), 7,34–7,56 (6H, m), 5,08 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,59 min.

5 Masa obs. = 403,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 50

2-[N-(1,3-benzotiazol-6-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 50)

10 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,22 (1H, s), 9,33 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,81 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,48 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,62 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,08 min.

Masa obs. = 484,11 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 51

15 2-[N-(benzotiofen-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 51)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,39 (1H, s), 7,78 (1H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 7,71–7,68 (3H, m), 7,49 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,37–7,30 (2H, m), 7,14 (1H, s), 5,36 (2H, s), 3,38 (3H, s), 2,67 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 483,07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 52

2-[4-ciano-N-(2-feniletil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 52)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,31–7,21 (5H, m), 7,13 (2H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 4,16 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 3,00 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

Masa obs. = 441,05 (M+H)⁺

Ejemplo 53

2-[bencil(8-quinolil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

5 (Síntesis de Compuesto número 53)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,49 (1H, s ancho), 8,99 (1H, dd, J = 4,2, 1,6Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,4, 1,8Hz), 7,85 (1H, dd, J = 7,8, 1,8Hz), 7,54–7,47 (3H, m), 7,31–7,22 (5H, m), 5,29 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,51 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,17 min.

10 Masa obs. = 453,14 (M+H)⁺

Ejemplo 54

2-[bencil(6-quinolil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 54)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,34 (1H, s), 8,93 (1H, dd, J = 4,2, 1,8Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,07 (1H, dd, J = 8,4, 1,2Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,63 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,4, 4,2Hz), 7,36–7,24 (5H, m), 5,19 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,60 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,68 min.

Masa obs. = 453,14 (M+H)⁺

20 Ejemplo 55

2-[bencil(pirazin-2-il)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 55)

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 1,6Hz), 8,34 (1H, dd, J = 2,8, 1,6Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,37–7,22 (4H, m), 5,63 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,76 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,13 min.

Masa obs. = 404,12 (M+H)⁺

Ejemplo 56

2-[4-ciano-N-[[2-(trifluorometilsulfanil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 56)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8Hz),
5 7,49 (1H, t, J = 7,2Hz), 7,42-7,34 (4H, m), 5,45 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,58 min.

Masa obs. = 527,01 (M+H)⁺

Ejemplo 57

2-[4-ciano-N-[[3-(trifluorometilsulfanil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 57)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,17 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,2Hz),
10 7,49 (1H, s), 7,44-7,36 (4H, m), 5,18 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,57 min.

Masa obs. = 527,01 (M+H)⁺

15 Ejemplo 58

2-[4-ciano-N-(1-feniletil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 58)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,31 (1H, s), 7,62 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,34-7,23 (5H, m), 7,09
20 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,95 (1H, c, J = 7,2Hz), 3,37 (3H, s), 2,58 (3H, s), 1,60 (3H, d, J = 7,2Hz).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 441,05 (M+H)⁺

Ejemplo 59

2-[N-[(3-benciloxifenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 59)

25

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,20 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,38–7,31 (8H, m), 6,90 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,81–6,79 (2H, m), 5,10 (2H, s), 5,03 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,58 min.

5 Masa obs. = 533,09 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 60

2-(4-ciano-N-metil-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 60)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,33 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,46 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,52 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,94 min.

Masa obs. = 351,01 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplos 61

15 2-[N-bencil-4-(1,2,4-triazol-1-il)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 61)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,32 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,33–7,28 (5H, m), 5,11 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,62 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,07 min.

20 Masa obs. = 469,15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 62

2-[4-ciano-N-[2-(4-hidroxifenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 62)

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,91 (1H, s), 9,13 (1H, s), 7,78 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,95 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,58 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,15 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,28 (3H, s), 2,74 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,08 min.

Masa obs. = 457,14 (M+H)⁺

Ejemplo 63

2-(4-ciano-N-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 63)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,69 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,7Hz), 4,85 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,61 (3H, s), 1,27 (9H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,23 min.

Masa obs. = 435,05 (M+H)⁺

Ejemplo 64

10 2-(N-butil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 64)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 3,91 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,37 (3H, s), 2,64 (3H, s), 1,68-1,61 (2H, m), 1,41-1,32 (2H, m), 0,93 (3H, t, J = 7,2Hz).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 393,07 (M+H)⁺

Ejemplo 65

2-[4-ciano-N-(2-etilbutil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 65)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 3,84 (2H, d, J = 7,2Hz), 3,37 (3H, s), 2,63 (3H, s), 1,66-1,61 (1H, m), 1,34 (4H, quint, J = 7,2Hz), 0,86 (6H, t, J = 7,2Hz).

Tiempo de retención de UPLC = 2,58 min.

Masa obs. = 421,09 (M+H)⁺

25 Ejemplo 66

2-(4-ciano-N-isopentil-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 66)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,79 (1H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,08 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 2,57 (3H, s), 1,65–1,59 (1H, m), 1,47 (2H, c, $J = 7,2\text{Hz}$), 0,88 (6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$).

Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

5 Masa obs. = 407,08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 67

2-[4-ciano-N-(ciclopropilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 67)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,31 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,79 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,63 (3H, s), 1,13–1,10 (1H, m), 0,52 (2H, dd, $J = 13,2, 5,6\text{Hz}$), 0,16 (2H, c, $J = 5,2\text{Hz}$).

Tiempo de retención de UPLC = 2,25 min.

Masa obs. = 391,07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 68

15 2-[4-ciano-N-(1-naftilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 68)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,25 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,90 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,80 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,60–7,53 (4H, m), 7,38–7,34 (3H, m), 7,26–7,25 (1H, m), 5,60 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,65 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

Masa obs. = 477,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 69

2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-(difluorometilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 69)

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,73 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,56 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,23–7,15 (5H, m), 7,04 (1H, t, $J = 53,2\text{Hz}$), 5,36 (2H, s), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

Masa obs. = 463,10 (M+H)⁺

Ejemplo 70

2-[N-[(4-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 70)

- 5 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,19 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,66 (2H, d, J = 7,8Hz), 7,41 (2H, c, J = 8,3Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3Hz), 5,48 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,56 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 479,03 (M+H)⁺

- 10 Ejemplos 71

2-[N-bencil-3-(1,2,4-triazol-1-il)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 71)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,33 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 2,0Hz), 7,58-7,50 (2H, m), 7,36-7,27 (6H, m), 5,14 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,62 (3H, s).

- 15 Tiempo de retención de UPLC = 2,10 min.

Masa obs. = 469,15 (M+H)⁺

Ejemplo 72

2-(4-ciano-N-[2-oxo-2-(1-piperidil)etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 72)

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,22 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,6Hz), 4,69 (2H, s), 3,59-3,56 (2H, m), 3,45-3,43 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,62 (3H, s), 1,70-1,58 (6H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 1,98 min.

Masa obs. = 462,06 (M+H)⁺

- 25 Ejemplo 73

2-(4-ciano-N-isobutil-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 73)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,90 (1H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,70 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,96 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 2,55 (3H, s), 1,88 (1H, quint, $J = 6,8\text{Hz}$), 0,89 (6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$).

Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

5 Masa obs. = 393,07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 74

2-[4-ciano-N-(2,2-dimetilpropil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 74)

10 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,80 (1H, s), 7,91 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,77 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,06 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,52 (3H, s), 0,86 (9H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

Masa obs. = 407,08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 75

15 2-(4-ciano-N-hexil-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 75)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,28 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,90 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,64 (3H, s), 1,67–1,62 (2H, m), 1,35–1,27 (6H, m), 0,87 (3H, t, $J = 6,4\text{Hz}$).

Tiempo de retención de UPLC = 2,64 min.

20 Masa obs. = 421,09 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 76

2-[N-(1-adamantilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 76)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,25 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,48 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 3,71 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,61 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,68–1,55 (6H, m), 1,47 (6H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,87 min.

Masa obs. = 485,11 (M+H)⁺

Ejemplo 77

2-[4-ciano-N-(2-tienilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 77)

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,35 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,25–7,23 (1H, m), 6,93–6,89 (2H, m), 5,25 (2H, s), 3,38 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,25 min.

Masa obs. = 432,97 (M+H)⁺

Ejemplo 78

- 10 2-[4-ciano-N-(2-ciclopentiletil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 78)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,30 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 3,91 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,37 (3H, s), 2,65 (3H, s), 1,78–1,57 (9H, m), 1,11 (2H, s ancho).

- 15 Tiempo de retención de UPLC = 2,67 min.

Masa obs. = 433,05 (M+H)⁺

Ejemplo 79

2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometilsulfanil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 79)

- 20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,19 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,44–7,29 (5H, m), 6,82 (1H, t, J = 56,2Hz), 5,42 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

Masa obs. = 508,96 (M+H)⁺

Ejemplo 80

- 25 2-[4-ciano-N-[2-(2-fluorofenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 80)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,31 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,34 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,22–7,19 (1H, m), 7,13–6,99 (3H, m), 4,19 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,39 (3H, s), 3,06 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

5 Masa obs. = 459,02 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 81

2-[4-ciano-N-[2-(4-fluorofenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 81)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,24 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,27 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,11–7,07 (2H, m), 6,98 (2H, t, $J = 8,4\text{Hz}$), 4,14 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 2,97 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,45 min.

Masa obs. = 459,06 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 82

15 2-[4-ciano-N-[(3-fenoxifenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 82)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,20 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,39 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,34–7,27 (3H, m), 7,12 (1H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,99–6,89 (4H, m), 6,81 (1H, s), 5,12 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,58 min.

Masa obs. = 519,04 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 83

2-[4-ciano-N-[2-(3-fluorofenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 83)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,25 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,29–7,25 (3H, m), 6,94–6,90 (2H, m), 6,82 (1H, d, $J = 9,6\text{Hz}$), 4,17 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,39 (3H, s), 3,01 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 459,02 (M+H)⁺

Ejemplo 84

2-[4-ciano-N-(1-fenilpropil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-

5 carboxamida (Síntesis de Compuesto número 84)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,33 (1H, s), 7,61 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,31-7,29 (3H, m), 7,18-7,16 (2H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,70 (1H, t, J = 7,8Hz), 3,39 (3H, s), 2,58 (3H, s), 2,01 (2H, c, J = 7,6Hz), 1,04 (3H, t, J = 7,2Hz).

Tiempo de retención de UPLC = 2,53 min.

10 Masa obs. = 455,06 (M+H)⁺

Ejemplo 85

2-[4-ciano-N-(3-tienilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-

carboxamida (Síntesis de Compuesto número 85)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,26 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,33-7,31 (1H, m), 7,08 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 4,8Hz), 5,12 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,26 min.

Masa obs. = 432,93 (M+H)⁺

Ejemplo 86

20 2-[4-ciano-N-(3-furilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 86)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,37 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,28 (1H, s), 4,96 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,15 min.

25 Masa obs. = 417,00 (M+H)⁺

Ejemplo 87

2-[4-ciano-N-(2-furilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 87)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,32 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,8Hz),
7,37 (1H, d, J = 1,2Hz), 6,33–6,31 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 3,2Hz), 5,04 (2H, s),
3,37 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,17 min.

Masa obs. = 417,04 (M+H)⁺

Ejemplo 88

2-[4-ciano-N-[2-(2-naftil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-
carboxamida (Síntesis de Compuesto número 88)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,30 (1H, s), 7,81–7,74 (3H, m), 7,60 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,55
(1H, s), 7,47–7,44 (2H, m), 7,30–7,26 (3H, m), 4,26 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,37 (3H,
s), 3,17 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,62 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,60 min.

Masa obs. = 491,07 (M+H)⁺

Ejemplo 89

2-[4-ciano-N-(2-metilbutil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-
carboxamida (Síntesis de Compuesto número 89)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz),
3,87 (1H, dd, J = 14,4, 6,8Hz), 3,71 (1H, dd, J = 14,4, 8,0Hz), 3,37 (3H, s), 2,63
(3H, s), 1,78–1,75 (1H, m), 1,45–1,40 (1H, m), 1,22–1,15 (1H, m), 0,91–0,87 (6H,
m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

Masa obs. = 407,08 (M+H)⁺

Ejemplo 90

2-[4-ciano-N-(3,3-dimetilbutil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-
carboxamida (Síntesis de Compuesto número 90)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,29 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 3,94–3,90 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H, s), 1,62–1,58 (2H, m), 0,97 (9H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,60 min.

Masa obs. = 421,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5 Ejemplo 91

2-[N-bencil-4-(difluorometoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 91)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,33 (1H, s), 7,32–7,23 (7H, m), 7,13 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,52 (1H, t, $J = 73,5\text{Hz}$), 5,04 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,59 (3H, s).

10 Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

Masa obs. = 468,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplos 92

2-[N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 92)

15 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,19 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,84 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,75 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,53 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,47 (1H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 5,87 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,23 min.

Masa obs. = 469,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20 Ejemplo 93

2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 93)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,27 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,64–7,61 (3H, m), 7,42–7,31 (4H, m), 5,64 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,58 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

Masa obs. = 477,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 94

2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 94)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,50 (2H, d, J = 7,3Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,8Hz), 6,64 (1H, t, J = 56,3Hz), 5,20 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,31 min.

Masa obs. = 477,11 (M+H)⁺

Ejemplo 95

2-[N-[(3-acetilfenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 95)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,17 (1H, s), 7,87-7,85 (2H, m), 7,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,47-7,41 (4H, m), 5,21 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,14 min.

Masa obs. = 469,03 (M+H)⁺

Ejemplo 96

2-[4-ciano-N-[(3,5-difluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 96)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,16 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8Hz), 6,77-6,72 (3H, m), 5,14 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 462,98 (M+H)⁺

Ejemplo 97

2-[4-ciano-N-[(3,4-difluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 97)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,25 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 9,3Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,39-7,35 (2H, m), 7,14 (1H, s ancho), 5,45 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 462,90 (M+H)⁺

Ejemplo 98

2-[4-ciano-N-[(3-fluoro-5-metil-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-
5 tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 98)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,8Hz),
6,81-6,78 (2H, m), 6,70 (1H, d, J = 9,2Hz), 5,10 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s),
2,32 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

10 Masa obs. = 459,02 (M+H)⁺

Ejemplo 99

2-[N-[(3-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-
tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 99)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,17 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz),
7,04-7,02 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 8,8Hz), 5,13 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

Masa obs. = 478,99 (M+H)⁺

Ejemplo 100

20 2-[4-ciano-N-[(3,4-diclorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-
carboxamida (Síntesis de Compuesto número 100)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,42-7,39 (3H, m), 7,31
(1H, d, J = 1,2Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,4Hz), 5,11 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,54 min.

Masa obs. = 494,96 (M+H)⁺

25 Ejemplo 101

2-[4-ciano-N-[[2-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-
tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 101)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,22 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,37–7,33 (1H, m), 7,30–7,26 (3H, m), 5,21 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

Masa obs. = 511,00 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Ejemplo 102

2-[4-ciano-N-[(2,3-difluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 102)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,24 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,14–6,99 (3H, m), 5,20 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,64 (3H, s).

10 Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 463,02 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 103

2-[4-ciano-N-[(2,5-difluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 103)

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,25 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,06 (1H, dt, $J = 9,2, 4,4\text{Hz}$), 6,99–6,93 (1H, m), 6,92–6,87 (1H, m), 5,17 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 463,06 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

20 Ejemplo 104

2-[4-ciano-N-[(2,4-difluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 104)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,28 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,22–7,18 (1H, m), 6,86–6,81 (2H, m), 5,13 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,64 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 463,02 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 105

2-[4-ciano-N-[(5-fluoro-2-metoxi-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 105)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8Hz), 6,94 (1H, dt, J = 8,4, 2,8Hz), 6,85-6,80 (2H, m), 5,11 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

Masa obs. = 475,03 (M+H)⁺

Ejemplo 106

2-[N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 106)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,8, 5,9Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,0, 2,7Hz), 6,97 (1H, td, J = 8,2, 2,6Hz), 5,21 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

Masa obs. = 478,99 (M+H)⁺

Ejemplo 107

2-[N-[(3-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 107)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,23 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,2Hz), 7,14 (1H, t, J = 6,4Hz), 7,06 (1H, t, J = 8,0Hz), 5,19 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 478,99 (M+H)⁺

Ejemplo 108

2-[N-[(2-cloro-5-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 108)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,19 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,38 (1H, dd, $J = 8,8, 5,2\text{Hz}$), 6,99–6,91 (2H, m), 5,22 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

5 Masa obs. = 478,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplos 109

2-[4-ciano-N-[(2,3,5-trifluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 109)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,20 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,91–6,85 (1H, m), 6,74–6,72 (1H, m), 5,22 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 481,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplos 110

15 2-[4-ciano-N-[(2,4,5-trifluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 110)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,24 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,04 (1H, c, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,97 (1H, dt, $J = 9,6, 6,4\text{Hz}$), 7,04 (1H, t, $J = 9,2\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

20 Masa obs. = 480,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 111

2-[4-ciano-N-[(2,4-difluoro-3-metoxi-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 111)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,27 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,88–6,84 (2H, m), 5,13 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

Masa obs. = 493,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 112

2-[4-ciano-N-[(2,3-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 112)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,26 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8Hz),
 5 6,94 (1H, t, J = 8,0Hz), 6,70 (1H, t, J = 8,0Hz), 5,11 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,34 min.

Masa obs. = 493,03 (M+H)⁺

Ejemplo 113

10 2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometilsulfanil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 113)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,15 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,0Hz),
 7,42 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,0Hz), 5,19 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,66
 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,60 min.

Masa obs. = 527,01 (M+H)⁺

Ejemplos 114

2-[N-(2,1,3-benzotiadiazol-5-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 114)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,16 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,80 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,53 (1H, dd, J = 9,2, 1,2Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,35 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,25 min.

Masa obs. = 485,03 (M+H)⁺

Ejemplo 115

25 2-[4-ciano-N-[(3-fluoro-4-metil-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 115)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,20 (1H, s), 7,65 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,14 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,86 (1H, d, $J = 10,4\text{Hz}$), 5,10 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,24 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

5 Masa obs. = 459,02 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 116

2-[N-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 116)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,16 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,41-7,35 (3H, m), 7,01 (1H, d, $J = 10,0\text{Hz}$), 6,98 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,12 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,45 min.

Masa obs. = 478,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 117

15 2-[N-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 117)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,18 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,40 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,27-7,25 (1H, m), 7,11 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 5,10 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

20 Masa obs. = 478,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 118

2-[N-[(4-cloro-2-metoxi-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 118)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,23 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,89-6,88 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

Masa obs. = 490,99 (M+H)⁺

Ejemplo 119

2-[N-[(4-acetamidofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 119)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,19-7,17 (3H, m), 5,09 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,17 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,91 min.

Masa obs. = 484,03 (M+H)⁺

10 Ejemplo 120

2-[4-ciano-N-(tetrahidropiran-3-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 120)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,63 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,4Hz), 4,16 (1H, dd, J = 14,4, 9,6Hz), 3,81-3,65 (4H, m), 3,48-3,43 (1H, m), 3,34 (3H, s),
15 2,64 (3H, s), 1,97-1,94 (1H, m), 1,81-1,78 (1H, m), 1,70-1,66 (1H, m), 1,49-1,42 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,13 min.

Masa obs. = 435,05 (M+H)⁺

Ejemplo 121

20 2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 121)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,98 (1H, s ancho), 8,71 (1H, dd, J = 5,4, 1,5Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,0Hz), 8,08-8,03 (1H, m), 7,69-7,63 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 7,8, 5,4Hz), 7,42-7,37 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,09 (2H, s),
25 4,82 (2H, s), 2,69 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,19 min.

Masa obs. = 588,15 (M+H)⁺

Ejemplo 122

2-[4-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 122)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,94 (1H, s), 8,64 (1H, dd, J = 4,9, 2,0Hz), 8,57 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,83-7,78 (1H, m), 7,67-7,62 (2H, m), 7,40-7,33 (3H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 7,01-6,94 (2H, m), 5,03 (2H, s), 4,76 (2H, s), 2,69 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,98 min.

Masa obs. = 522,17 (M+H)⁺

Ejemplo 123

10 2-[4-ciano-N-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 123)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (1H, s), 7,65 (2H, dt, J = 8,8, 2,2Hz), 7,43 (2H, dt, J = 9,1, 2,2Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,3Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,0Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,3, 2,4Hz), 5,04 (2H, s), 4,25 (4H, s), 3,37 (3H, s), 2,66 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,23 min.

Masa obs. = 485,11 (M+H)⁺

Ejemplo 124

2-[4-ciano-N-[(2,6-difluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 124)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,51 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,30-7,23 (1H, m), 6,90 (2H, t, J = 8,0Hz), 5,12 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

Masa obs. = 463,02 (M+H)⁺

Ejemplos 125

25 2-[4-ciano-N-[(3,4,5-trifluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 125)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,68 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,39 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,86 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 5,11 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

Masa obs. = 481,03 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5 Ejemplo 126

2-[N-[(5-cloro-2-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 126)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,24 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,25-7,22 (1H, m), 7,17 (1H, dd, $J = 6,4, 2,4\text{Hz}$), 7,04 (1H, t, $J = 9,2\text{Hz}$), 5,15 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 478,95 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 127

2-[4-ciano-N-[(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 127)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,40 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,81-6,74 (2H, m), 5,07 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 492,99 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20 Ejemplo 128

2-[N-(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 128)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,25 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,78-6,66 (3H, m), 5,96 (2H, s), 5,06 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,66 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,24 min.

Masa obs. = 471,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 129

2-[N-[(4-bromofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 129)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,23 (1H, s), 7,82 (2H, dd, J = 6,8, 2,0Hz), 7,64 (2H, t, J = 4,6Hz), 7,49 (2H, t, J = 4,1Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,3Hz), 5,44 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 507,04 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 130

2-[4-ciano-N-[2-(2-piridil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 130)

¹H-RMN (CD₃OD) δ: 8,60 (1H, d, J = 5,2Hz), 8,22 (1H, t, J = 8,0Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,65 (1H, t, J = 6,8Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,4Hz), 4,45 (2H, t, J = 6,4Hz), 3,47 (2H, t, J = 6,4Hz), 3,30 (3H, s), 2,30 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,30 min.

Masa obs. = 442,02 (M+H)⁺

Ejemplo 131

2-[4-ciano-N-[2-(2-tienil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 131)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,95 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,32 (1H, d, J = 4,8Hz), 6,94-6,92 (2H, m), 4,33 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,36 (3H, s), 3,18 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,56 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 446,94 (M+H)⁺

Ejemplo 132

2-[4-ciano-N-[2-(3-tienil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 132)

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 7,72 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,45 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,31–7,28 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,97 (1H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 4,29 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 3,34 (3H, s), 3,06 (2H, t, $J = 7,0\text{Hz}$), 2,60 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

5 Masa obs. = 446,98 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 133

2-[N-[2-(4-clorofenil)etil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 133)

10 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,02 (1H, s), 7,86 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,58 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,31 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,28 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,33 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,95 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,56 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,54 min.

Masa obs. = 474,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 134

15 2-[4-ciano-N-[2-(3-piridil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 134)

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 8,52 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J = 5,2\text{Hz}$), 8,09 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,77 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,62–7,58 (1H, m), 7,54 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,43 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 3,18 (2H, t, $J = 6,8\text{Hz}$), 2,59 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 1,47 min.

Masa obs. = 442,02 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 135

2-[4-ciano-N-[2-(2-metiltiazol-4-il)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 135)

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,99 (1H, s), 7,85 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,55 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,14 (1H, s), 4,39 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,36 (3H, s), 3,04 (2H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,56 (3H, s), 2,54 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,93 min.

Masa obs. = 461,98 (M+H)⁺

Ejemplo 136

2-[4-ciano-N-[2-(4-metiltiazol-5-il)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 136)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,00 (1H, s), 8,79 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,8Hz), 4,29 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,36 (3H, s), 3,18 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,56 (3H, s), 2,25 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,80 min.

10 Masa obs. = 461,98 (M+H)⁺

Ejemplo 137

2-[4-ciano-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 137)

15 ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 7,61 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4Hz), 4,36 (2H, t, J = 5,6Hz), 3,65 (2H, t, J = 4,8Hz), 3,47 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,09 (3H, s), 2,33 (2H, t, J = 8,0Hz), 2,28 (3H, s), 2,05-2,00 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 1,41 min.

Masa obs. = 448,02 (M+H)⁺

Ejemplo 138

20 2-[4-ciano-N-[(4-oxocroman-6-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 138)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,25 (1H, s), 7,83 (2H, d, J = 9,3Hz), 7,66-7,64 (3H, m), 7,50 (1H, dd, J = 8,5, 2,2Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8Hz), 5,44 (2H, s), 4,48 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,33 (3H, s), 2,74 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,57 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,12 min.

Masa obs. = 497,00 (M+H)⁺

Ejemplo 139

2-[N-[2-(3-clorofenil)etil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 139)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,11 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,35 (1H, s), 7,28-7,21 (3H, m), 4,36-4,34 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,99-2,96 (2H, m), 2,56 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,52 min.

Masa obs. = 474,99 (M+H)⁺

Ejemplo 140

2-[N-[2-(2-clorofenil)etil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 140)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,79 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,39-7,37 (2H, m), 7,27-7,22 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 7,2Hz), 3,37 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 7,2Hz), 2,56 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,53 min.

Masa obs. = 474,99 (M+H)⁺

Ejemplo 141

2-[4-ciano-N-[[4-(4-fluorofenil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 141)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,25 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,53-7,52 (4H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,12 (2H, t, J = 8,5Hz), 5,19 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,62 min.

Masa obs. = 521,04 (M+H)⁺

Ejemplo 142

2-(N-bencil-2-bromo-4-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 142)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,94 (1H, s ancho), 8,15 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,70–7,67 (1H, m), 7,29 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,11–6,99 (5H, m), 5,05 (2H, s), 3,12 (3H, s), 2,29 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,45 min.

5 Masa obs. = 506,92 [Br] ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 143

2-[2-(4-clorofenil)etil-[(3-fluorofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 143)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,34 (1H, s), 7,34–7,26 (3H, m), 7,10–7,06 (2H, m), 7,03–6,94 (2H, m), 6,90–6,84 (1H, m), 4,47 (2H, s), 3,59 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,89 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,78 min.

Masa obs. = 481,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 144

15 2-[2-(4-clorofenil)etil-[(3-clorofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 144)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,34 (1H, s), 7,32–7,25 (4H, m), 7,16–7,03 (4H, m), 4,44 (2H, s), 3,59 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,89 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,89 min.

20 Masa obs. = 497,92 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 145

2-[2-(4-clorofenil)etil-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 145)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,33 (1H, s), 7,37 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,30–7,25 (2H, m), 7,19–7,01 (5H, m), 4,49 (2H, s), 3,59 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,89 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,93 min.

Masa obs. = 547,93 (M+H)⁺

Ejemplo 146

2-[2-(4-clorofenil)etil]-[2-[trans-2-hidroxiciclohexil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 146)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,31–7,26 (2H, m), 7,15–7,10 (2H, m), 3,54–3,32 (8H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,64 (3H, s), 2,00–1,56 (6H, m), 1,27–0,98 (5H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,69 min.

Masa obs. = 500,04 (M+H)⁺

Ejemplo 147

10 2-[bencil-[2-(3-piridil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 147)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 9,17 (1H, s), 9,04 (1H, d, J = 5,9Hz), 8,55 (1H, d, J = 7,8Hz), 8,10 (1H, t, J = 7,1Hz), 7,73 (1H, t, J = 5,6Hz), 7,46–7,40 (5H, m), 5,77 (2H, s), 3,69 (2H, c, J = 6,2Hz), 3,33 (3H, s), 3,10 (2H, t, J = 6,3Hz), 2,49 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 1,32 min.

Masa obs. = 431,09 (M+H)⁺

Ejemplo 148

2-[bencil-[2-(3,4-difluorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 148)

20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,86 (1H, s), 7,36–7,24 (7H, m), 7,08 (1H, s), 4,66 (2H, s), 3,65 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,33 (3H, s), 2,89 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,53 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,65 min.

Masa obs. = 466,14 (M+H)⁺

Ejemplo 149

25 2-[(4-fluorofenil)metil]-(trans-2-fenilciclopropil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 149)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,35 (1H, s), 7,34–7,20 (5H, m), 7,08–6,97 (4H, m), 4,87 (1H, d, $J = 15,1\text{Hz}$), 4,64 (1H, d, $J = 15,1\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 2,76–2,71 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,31–2,25 (1H, m), 1,51–1,44 (1H, m), 1,36–1,29 (1H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,68 min.

5 Masa obs. = 460,18 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 150

2-[(4-clorofenil)metil-(trans-2-fenilciclopropil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 150)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,32 (1H, s), 7,34–7,16 (7H, m), 7,08–7,02 (2H, m), 4,87 (1H, d, $J = 15,1\text{Hz}$), 4,64 (1H, d, $J = 15,1\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 2,77–2,72 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,32–2,24 (1H, m), 1,50–1,43 (1H, m), 1,36–1,29 (1H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,80 min.

Masa obs. = 476,11 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 151

15 2-[2-(4-clorofenil)etil-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 151)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,36 (1H, s), 7,32–7,27 (2H, m), 7,07–7,02 (2H, m), 4,27 (2H, s), 3,44–3,37 (5H, m), 2,83 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,69 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,14 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,46 min.

Masa obs. = 483,11 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 152

2-[N-[(5-cloro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 152)

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,08 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,81 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 7,75 (2H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,62 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,45 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,19 min.

Masa obs. = 462,10 (M+H)⁺

Ejemplo 153

2-[N-[(5-bromo-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-
5 4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 153)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,13 (1H, s), 8,62 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,00 (1H, dd, J = 8,3, 2,4Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,3Hz), 5,50 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,22 min.

10 Masa obs. = 506,08 (M+H)⁺

Ejemplo 154

2-[4-ciano-N-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-
tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 154)

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,27 (1H, s), 8,75 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,86-
7,84 (3H, m), 7,70 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,64 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,21 min.

Masa obs. = 496,11 (M+H)⁺

Ejemplo 155

20 2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometil)-3-fluoro-fenil]metil]anilino]-5-metil-N-
metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 155)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,6Hz),
7,42 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,7Hz), 6,86 (1H,
t, J = 55,1Hz), 5,20 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,67 (3H, d, J = 1,0Hz).

Tiempo de retención de UPLC = 2,32 min.

25 Masa obs. = 495,11 (M+H)⁺

Ejemplo 156

2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometil)-2-fluoro-fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 156)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,23 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,34 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,28 (1H, s), 6,62 (1H, t, J = 56,3Hz), 5,22 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,32 min.

Masa obs. = 495,07 (M+H)⁺

Ejemplo 157

2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 157)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,10 (1H, s), 7,70-7,65 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,29-7,25 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,3Hz), 5,16 (2H, s), 3,64-3,57 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,1Hz), 3,32 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,16-2,07 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,58 min.

Masa obs. = 569,21 (M+H)⁺

Ejemplo 158

2-[2-(4-clorofenil)etil-[(5-cloro-2-piridil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 158)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,30 (1H, s), 8,52 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,3, 2,4Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,3Hz), 4,57 (2H, s), 3,68 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,36 (3H, s), 2,93 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,66 min.

Masa obs. = 499,04 (M+H)⁺

Ejemplo 159

2-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil-[(4-fluorofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 159)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,36 (1H, s), 7,19–7,00 (8H, m), 6,49 (1H, t, $J = 73,9\text{Hz}$), 4,46 (2H, s), 3,57 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,88 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,64 min.

Masa obs. = 514,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Ejemplo 160

2-[bencil-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 160)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,38 (1H, s), 7,38–7,28 (3H, m), 7,19 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,13 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,06 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,49 (1H, t, $J = 73,9\text{Hz}$), 4,49 (2H, s), 3,59 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,89 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,65 min.

Masa obs. = 496,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplos 161

2-[2-(4-clorofenil)etil-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 161)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,24 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,13 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,65 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,36 (3H, s), 2,94 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,66 (3H, s), 2,13–2,04 (1H, m), 1,11–0,99 (4H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,56 min.

Masa obs. = 496,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplos 162

2-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 162)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (1H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,08 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 6,50 (1H, t, $J = 73,9\text{Hz}$), 4,67 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,66 (3H, s), 2,13–2,04 (1H, m), 1,11–0,99 (4H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

Masa obs. = 528,17 (M+H)⁺

Ejemplo 163

2-[N-[(5-cloro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-
5 metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 163)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,07 (1H, s), 8,53 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,71-7,65 (3H, m), 7,62-7,57 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,3Hz), 5,19 (2H, s), 3,62-3,56 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,32 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,14-2,06 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,34 min.

10 Masa obs. = 520,12 (M+H)⁺

Ejemplo 164

2-[4-ciano-N-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 164)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,04 (1H, s), 8,64 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,3, 1,5Hz), 7,73-7,67 (3H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 5,28 (2H, s), 3,64-3,58 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,32 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,15-2,07 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,34 min.

Masa obs. = 554,18 (M+H)⁺

20 Ejemplo 165

2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 165)

25 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,09 (1H, s), 7,69-7,64 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,3Hz), 6,51 (1H, t, J = 73,7Hz), 5,13 (2H, s), 3,63-3,58 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,1Hz), 3,32 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,16-2,08 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

Masa obs. = 551,17 (M+H)⁺

Ejemplo 166

2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 166)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,09 (1H, s), 7,69–7,64 (2H, m), 7,44–7,39 (2H, m), 7,34–7,29 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,12 (2H, s), 3,63–3,58 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,32 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,16–2,07 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,54 min.

Masa obs. = 519,12 (M+H)⁺

Ejemplo 167

10 2-[4-ciano-N-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 167)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,13 (1H, s), 7,70 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,09 (1H, d, J = 10,7Hz), 5,22 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,68 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

Masa obs. = 513,12 (M+H)⁺

Ejemplo 168

2-[N-[(5-cloro-3-fluoro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 168)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,36 (1H, s), 8,38 (1H, d, J = 1,5Hz), 7,75–7,67 (4H, m), 7,52 (1H, dd, J = 9,3, 2,0Hz), 5,21 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,32 min.

Masa obs. = 480,07 (M+H)⁺

Ejemplo 169

25 2-[N-[(5-cloro-3-fluoro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 169)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,25 (1H, s), 8,38 (1H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 7,75–7,67 (4H, m), 7,52 (1H, dd, $J = 9,3, 2,0\text{Hz}$), 5,20 (2H, d, $J = 1,5\text{Hz}$), 3,63–3,57 (2H, m), 3,50 (2H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,33 (3H, s), 2,60 (3H, s), 2,17–2,08 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

5 Masa obs. = 538,13 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 170

2-[4-ciano-N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 170)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,27 (1H, s), 8,68 (1H, s), 7,75–7,64 (5H, m), 5,31 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,62 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 514,08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 171

15 2-[4-ciano-N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 171)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,18 (1H, s), 8,68 (1H, s), 7,76–7,65 (5H, m), 5,30 (2H, s), 3,62–3,56 (2H, m), 3,49 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,32 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,15–2,06 (2H, m).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

Masa obs. = 572,22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 172

2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 172)

25 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,25 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,29 (1H, t, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,19 (2H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,48 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 511,12 (M+H)⁺

Ejemplo 173

2-[4-ciano-N-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-
5 metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 173)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,68 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,47-7,38 (4H, m), 7,18 (1H, t, J = 9,2Hz), 5,17 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 512,96 (M+H)⁺

10 Ejemplo 174

2-[4-ciano-N-[(6-fluoro-8-quinolil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-
4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 174)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,88 (1H, d, J = 4,0Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,53-7,47 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 2,4Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,8Hz),
15 5,89 (2H, s), 3,31 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,27 min.

Masa obs. = 495,96 (M+H)⁺

Ejemplo 175

2-[4-ciano-N-[(5-fluoro-8-quinolil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-
20 4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 175)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,05 (1H, d, J = 4,4Hz), 8,58 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,65-7,61 (3H, m), 7,57-7,51 (3H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,8Hz), 5,81 (2H, s), 3,32 (3H, s),
2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

25 Masa obs. = 496,00 (M+H)⁺

Ejemplo 176

2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometoxi)-4-fluoro-fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 176)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,24-7,20 (1H, m), 6,92-6,88 (2H, m), 6,54 (1H, t, J = 72,8Hz), 5,14 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 510,96 (M+H)⁺

Ejemplo 177

2-[N-[(2-bromo-4-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 177)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,22 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,0, 2,4Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,4, 5,6Hz), 6,99 (1H, dt, J = 8,0, 2,4Hz), 5,17 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

Masa obs. = 524,89 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 178

2-[4-ciano-N-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 178)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,28-7,26 (1H, m), 7,00-6,98 (2H, m), 5,16 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,55 min.

Masa obs. = 529,26 (M+H)⁺

Ejemplo 179

2-[N-[(3-cloro-5-fluoro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 179)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,30 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,62 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,52 (1H, dd, $J = 7,6, 2,4\text{Hz}$), 5,29 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,30 min.

5 Masa obs. = 480,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 180

2-[4-ciano-N-[(3,5-dicloro-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 180)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,28 (1H, s), 8,40 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 7,75 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,61 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,28 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,43 min.

Masa obs. = 496,17 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 181

15 2-[N-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 181)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,16 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,52 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,40 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,99 (1H, d, $J = 9,2\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,12 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 522,89 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 182

2-[N-[(4-bromo-2-ciano-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 182)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,80 (1H, d, $J = 1,6\text{Hz}$), 7,71-7,68 (3H, m), 7,44 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,31 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 530,18 (M+H)⁺

Ejemplo 183

2-[N-[(4-bromo-2-cloro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 183)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (1H, s), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,4, 1,6Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,4Hz), 5,17 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,63 min.

Masa obs. = 541,14 [Br] (M+H)⁺

10 Ejemplo 184

2-[N-[(4-cloro-2-ciano-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 184)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,70 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,65 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,4, 2,0Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,4Hz), 5,33 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,34 min.

Masa obs. = 486,24 (M+H)⁺

Ejemplo 185

20 2-[N-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 185)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,28-7,25 (2H, m), 7,10 (1H, t, J = 8,0Hz), 5,12 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,51 min.

Masa obs. = 524,85 [Br] (M+H)⁺

25 Ejemplo 186

2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometil)-2-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 186)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,19 (1H, s), 8,77 (1H, d, $J = 5,2\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,57 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,51 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 5,2\text{Hz}$), 5,33 (2H, s), 3,33 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,25 min.

5 Masa obs. = 496,25 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 187

2-[4-ciano-N-[[3-ciano-4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 187)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,12 (1H, s), 7,80 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,72 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,30 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,68 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,34 min.

Masa obs. = 520,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 188

15 2-[N-[(5-bromo-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 188)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,06 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,82 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,59 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,21 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,17 (2H, s), 3,62-3,56 (2H, m), 3,49 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 3,32 (3H, s), 2,63 (3H, s), 2,15-2,06 (2H, m).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 566,10 [Br] ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 189

25 2-[N-[[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 189)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,06 (1H, s), 7,72-7,66 (2H, m), 7,45-7,40 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,22 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,15 (1H, dd, $J = 8,5, 2,2\text{Hz}$), 6,54 (1H, t, J

= 73,2Hz), 5,12 (2H, s), 3,64–3,58 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 6,1Hz), 3,32 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,17–2,07 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,51 min.

Masa obs. = 585,15 (M+H)⁺

5 Ejemplo 190

2-[4-ciano-N-[(3,4-diclorofenil)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 190)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,07 (1H, s), 7,71–7,66 (2H, m), 7,45–7,39 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 5,11 (2H, s), 3,64–3,58 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,32 (3H, s), 2,66 (3H, s), 2,16–2,08 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,63 min.

Masa obs. = 553,10 (M+H)⁺

Ejemplo 191

2-[N-[(4-bromofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 191)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,09 (1H, s), 7,69–7,64 (2H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,10 (2H, s), 3,64–3,58 (2H, m), 3,49 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,32 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,16–2,07 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,57 min.

Masa obs. = 563,10 (M+H)⁺

Ejemplo 192

2-[N-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 192)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,13 (1H, s), 7,70–7,65 (2H, m), 7,45–7,40 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 8,3, 5,9Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,3, 2,4Hz), 6,96 (1H, td, J = 8,3, 2,4Hz), 5,20 (2H, s), 3,64–3,58 (2H, m), 3,50 (2H, t, J = 6,1Hz), 3,32 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,17–2,08 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,55 min.

Masa obs. = 537,13 (M+H)⁺

Ejemplo 193

2-[N-[[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-
5 metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 193)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,29 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,8Hz),
7,18 (3H, s ancho), 6,57 (1H, t, J = 72,7Hz), 5,16 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,65 (3H,
s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

10 Masa obs. = 527,09 (M+H)⁺

Ejemplo 194

2-[N-[[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-
metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto
número 194)

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,13 (1H, s), 7,85 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,64 (2H, d, J =
8,8Hz), 7,46-7,09 (4H, m), 5,41 (2H, s), 3,51 (2H, t, J = 7,8Hz), 3,40 (2H, t, J =
6,1Hz), 3,19 (3H, s), 2,54 (3H, s), 1,94-1,87 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,58 min.

Masa obs. = 585,19 (M+H)⁺

20 Ejemplo 195

2-[N-(1,3-benzotiazol-6-ilmetil)-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-
metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 195)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,12 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,83 (1H, d,
J = 1,0Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,5,
25 1,7Hz), 5,31 (2H, s), 3,63-3,57 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 5,9Hz), 3,30 (3H, s), 2,65
(3H, s), 2,15-2,05 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,20 min.

Masa obs. = 542,13 (M+H)⁺

Ejemplos 196

2-[4-ciano-N-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 196)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,19 (1H, s), 7,78–7,73 (2H, m), 7,62–7,56 (2H, m), 5,23 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,65 (3H, s), 2,14–2,05 (1H, m), 1,11–0,99 (4H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,12 min.

Masa obs. = 459,10 (M+H)⁺

Ejemplos 197

10 2-[4-ciano-N-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 197)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,11 (1H, s), 7,76 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,23 (2H, s), 3,65–3,58 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 6,1Hz), 3,32 (3H, s), 2,64 (3H, s),
15 2,19–2,05 (3H, m), 1,11–0,99 (4H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,24 min.

Masa obs. = 517,16 (M+H)⁺

Ejemplo 198

20 2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-(metilsulfonilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 198)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,72–7,65 (2H, m), 7,45–7,41 (2H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8Hz), 5,15 (2H, s), 4,90 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

25 Masa obs. = 589,15 (M+H)⁺

Ejemplo 199

N-(3-cianopropilsulfonil)-2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 199)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,17 (1H, s), 7,71–7,66 (2H, m), 7,45–7,40 (2H, m), 7,30–7,25 (2H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,16 (2H, s), 3,65 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,68–2,60 (5H, m), 2,31–2,23 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,52 min.

Masa obs. = 564,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 200

2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-(3-hidroxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 200)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,30–7,25 (2H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,16 (2H, s), 3,83–3,78 (2H, m), 3,69–3,63 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,17–2,07 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

Masa obs. = 555,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 201

2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-(4-hidroxibutilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 201)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,10 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,30–7,25 (2H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,16 (2H, s), 3,74–3,67 (2H, m), 3,60–3,53 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,03–1,94 (2H, m), 1,77–1,69 (2H, m), 1,38 (1H, t, $J = 4,9\text{Hz}$).

Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 569,14 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 202

2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-(tetrahidrofurano-3-ilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 202)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,13 (1H, s), 7,71–7,66 (2H, m), 7,45–7,40 (2H, m), 7,30–7,25 (2H, m), 7,20 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,16 (2H, s), 4,04–3,98 (1H, m), 3,93–3,86 (1H, m), 3,82–3,75 (1H, m), 3,68–3,54 (3H, m), 2,87–2,78 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,30–2,20 (1H, m), 1,84–1,72 (1H, m).

5 Tiempo de retención de UPLC = 2,54 min.

Masa obs. = 581,18 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 203

2-[N-[(3-aminofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 203)

10 Se llevó a cabo un procedimiento similar al del Ejemplo 1 y se disolvió 2-[4-ciano-N-[(3-nitrofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-4-tiazol carboxamida (150 mg, 0,32 mmol) sintetizado usando 3-nitrobencilbromuro en lugar de bromuro de bencilo en acetato de etilo (3 ml), y la mezcla se agitó a 30°C durante 16 horas bajo atmósfera de hidrógeno agregando paladio carbono (0,12 mmol). La solución de reacción fue sometida a filtración en celite y el solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida. Un producto crudo fue purificado por HPLC preparativa de aislamiento, para obtener 2-[N-[(3-aminofenil)metil]-4-cianoanilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (9,6 mg, 7%).

20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,66 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,46 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,14 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,71–6,66 (3H, m), 3,88 (2H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,02–6,99 (1H, m), 5,03 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,59 min.

Masa obs. = 442,06 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 204

25 2-(N-bencil-3-metoxi-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 204)

Se llevó a cabo un procedimiento similar al del Ejemplo 1 para obtener 2-(N-bencil-3-metoxi-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (1,4 g, cuatro fases de 59%) mediante el empleo de (3-metoxifenil)tiourea (1,0 g, 5,5 mmol) en lugar de (4-cianofenil)tiourea.

5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,35 (1H, s ancho), 7,32–7,26 (6H, m), 6,87–6,84 (2H, m), 6,82–6,79 (1H, m), 5,06 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

Masa obs. = 432,09 (M+H)⁺

Ejemplo 205

10 2-(N-bencil-3-hidroxí-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 205)

Se disolvió 2-(N-bencil-3-metoxi-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (700 mg, 1,62 mmol) en diclorometano y la mezcla se enfrió hasta -78°C y se agitó durante 10 minutos luego de añadir tribromuro de boro (1,54 ml, 16,2 mmol). El solvente fue eliminado por destilación, para obtener 2-(N-bencil-3-hidroxí-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (650 mg, 90%) mediante purificación por cromatografía en columna.

15 ^1H -RMN (CD_3OD) δ : 7,30–7,18 (6H, m), 6,77 (1H, dd, J = 8,0, 1,2Hz), 6,73–6,71 (2H, m), 5,15 (2H, s), 3,31 (3H, s), 2,56 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,15 min.

Masa obs. = 432,09 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 206 y 207 fueron sintetizados empleando los correspondientes materiales iniciales de acuerdo con el método del Ejemplo 205.

25 Ejemplo 206

2-(N-bencil-4-hidroxí-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 206)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,39 (1H, s ancho), 7,29–7,26 (5H, m), 7,07 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,82 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,99 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,09 min.

Masa obs. = 418,08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5 Ejemplo 207

2-(N-bencil-2-hidroxí-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 207)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,38 (1H, s ancho), 7,32–7,25 (6H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 7,8, 1,5\text{Hz}$), 7,00–6,94 (2H, m), 5,25 (1H, s ancho), 4,97 (2H, s), 3,39 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,26 min.

Masa obs. = 418,12 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 208

2-[N-bencil-3-(2-benciloxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 208)

Se disolvió 2-(N-bencil-3-hidroxí-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (300 mg, 0,72 mmol), sintetizado en el Ejemplo 205, en DMF (3 ml), se agregaron ((2-bromoetoxi)metil)benceno (155 mg, 0,72 mmol) y carbonato de potasio (149 mg, 1,08 mmol), y la mezcla se calentó y agitó a 90°C durante 5 horas. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-[N-bencil-3-(2-benciloxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (150 mg, 38%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,32 (1H, s ancho), 7,35–7,27 (11H, m), 6,87–6,84 (3H, m), 5,05 (2H, s), 4,62 (2H, s), 4,09 (2H, t, $J = 3,6\text{Hz}$), 3,80 (2H, t, $J = 3,6\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,76 min.

5 Masa obs. = 552,22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

El compuesto del Ejemplo 209 fue sintetizado usando los materiales iniciales correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 208.

Ejemplo 209

2-[N-bencil-4-(2-benciloxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 209)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,41 (1H, s), 7,36–7,26 (10H, m), 7,10 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,91 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,00 (2H, s), 4,63 (2H, s), 4,14 (2H, t, $J = 4,6\text{Hz}$), 3,83 (2H, t, $J = 4,9\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,76 min.

15 Masa obs. = 552,22 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 210

2-[N-bencil-3-(2-hidroxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 210)

2-[N-bencil-3-(2-benciloxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (40 mg, 0,072 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo 208 se disolvió en metanol y se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (8,0 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas bajo 1 atm de atmósfera de gas hidrógeno. Se añadió THF a esta solución y la mezcla se agitó adicionalmente bajo atmósfera de gas hidrógeno durante 5 horas.

25 El catalizador fue eliminado por filtración en celite y el solvente fue eliminado por destilación. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna,

para obtener 2-[N-bencil-3-(2-hidroxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (20 mg, 60%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,34 (1H, s), 7,32–7,26 (6H, m), 6,85–6,84 (3H, m), 5,06 (2H, s), 4,04–4,02 (2H, m), 3,95–3,94 (2H, m), 3,35 (3H, s), 2,59 (3H, s), 1,93 (1H, ancho).

Tiempo de retención de UPLC = 2,09 min.

Masa obs. = 462,14 (M+H)⁺

El compuesto del Ejemplo 211 fue sintetizado usando los materiales iniciales correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 210.

10 Ejemplo 211

2-[N-bencil-4-(2-hidroxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 211)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,40 (1H, s), 7,30–7,25 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 9,2Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,8Hz), 5,00 (2H, s), 4,09–4,07 (2H, m), 3,98–3,96 (2H, m), 3,36 (3H, s), 2,57 (3H, s), 1,94 (1H, t, J = 6,0Hz).

Tiempo de retención de UPLC = 2,04 min.

Masa obs. = 462,14 (M+H)⁺

Ejemplo 212

20 Ácido 2-[4-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]fenoxi]acético (Síntesis de Compuesto número 212)

A una solución de DMF (5 ml) que contenía 2-(N-bencil-4-hidroxianilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (624 mg, 1,50 mmol) sintetizada por el método descrito en el Ejemplo 206, se añadió bromoacetato de ter-butilo (0,219 ml, 1,50 mmol) y carbonato de potasio (311 mg, 2,25 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas con calentamiento simultáneo a 85°C. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con

una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente bajo presión reducida por destilación, el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-[4-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]fenoxi]acetato de ter-butilo (220 mg, 28%). Entre todo, se disolvieron 62 mg (0,117 mmol) del producto en diclorometano (1 ml), se añadió TFA (0,090 ml, 1,17 mmol) a esta solución, y la mezcla se agitó a 50°C durante dos días. El solvente fue eliminado por destilación y el residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa, para obtener ácido 2-[4-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]fenoxi]acético (12 mg, 27%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,40 (1H, s ancho), 7,32–7,24 (5H, m), 7,16 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 6,92 (2H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 5,00 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,03 min.

Masa obs. = 476,11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 213

2-[N-bencil-4-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 213)

A una solución de THF (1 ml) que contenía ácido 2-[4-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]fenoxi]acético (62 mg, 0,13 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo 212, se agregaron clorhidrato de metilamina (44 mg, 0,65 mmol), WSC (25 mg, 0,13 mmol), diisopropiletilamina (0,17 ml, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente fue eliminado por destilación y el residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa, para obtener 2-[N-bencil-4-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (20 mg, 32%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,38 (1H, s), 7,34–7,23 (5H, m), 7,17 (2H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 6,91 (2H, d, $J = 9,0\text{Hz}$), 6,54 (1H, s), 5,01 (2H, s), 4,48 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,92 (3H, d, $J = 4,8\text{Hz}$), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,99 min.

5 Masa obs. = 489,15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

El compuesto del Ejemplo 214 fue sintetizado usando los reactivos correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 213.

Ejemplo 214

2-[N-bencil-4-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-
10 tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 214)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,40 (1H, s), 7,33–7,24 (5H, m), 7,13 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 6,94 (2H, d, $J = 6,6\text{Hz}$), 4,99 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,08 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,06 min.

15 Masa obs. = 503,16 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 215

2-[4-ciano-N-[[3-(dimetilamino)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-
tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 215)

(1) Se disolvió 2-[N-[(3-bromofenil)metil]-4-cianoanilino]-5-metil-4-
20 tiazolcarboxilato de etilo (200 mg, 0,44 mmol) sintetizado por un método similar al de los Ejemplos 1(1) y (2) usando 3-bromobencilbromuro en lugar de bromuro de bencilo en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla fue desgasificada bajo atmósfera de gas argón durante 30 minutos, luego de añadir carbonato de cesio (502 mg, 1,54 mmol). A esta solución se agregaron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (101 mg, 0,11 mmol), X-phos (52,4 mg, 0,11 mmol) y solución acuosa al 50% de dimetilamina (1,04 ml), y la
25 mezcla fue desgasificada durante 5 minutos y agitada a 100°C durante 12 horas. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente y de filtración con celite, el solvente

fue eliminado por destilación bajo presión reducida. Se añadió agua a la solución y la mezcla se extrajo con acetato de etilo 3 veces, y las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente por destilación bajo presión reducida, la mezcla fue purificada por cromatografía en columna, para obtener 2-[4-ciano-N-[[3-(dimetilamino)fenil]metil]anilino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato de etilo (150 mg, 81%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,55 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,16 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,62–6,60 (2H, m), 6,56 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 5,14 (2H, s), 4,35 (2H, c, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,89 (6H, s), 2,61 (3H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

(2) Para el 2-[4-ciano-N-[[3-(dimetilamino)fenil]metil]anilino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato de etilo (150 mg, 0,356 mmol), se llevó a cabo un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (3) y (4), para obtener 2-[4-ciano-N-[[3-(dimetilamino)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (34,6 mg, 21%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,22 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,58 (1H, s), 7,51–7,46 (3H, m), 7,30 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,25–7,23 (1H, m), 5,18 (2H, s), 3,35 (3H, s), 3,15 (6H, s), 2,17 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,72 min.

Masa obs. = 470,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 216 y 217 fueron sintetizados usando los reactivos correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 215.

Ejemplo 216

2-[4-ciano-N-[(3-pirrolidin-1-ilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 216)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,25 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,47 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,16 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 6,49–6,46 (2H, m), 6,38 (1H, s), 5,08 (2H, s), 3,34 (3H, s), 3,24–3,21 (4H, m), 2,65 (3H, s), 2,00–1,97 (4H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,31 min.

5 Masa obs. = 496,04 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 217

2-[4-ciano-N-[[3-(1-piperidil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 217)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,34 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,66 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,48–7,44 (3H, m), 7,36 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,29 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 5,16 (2H, s), 3,44–3,43 (4H, m), 3,36 (3H, s), 2,64 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,09–2,06 (4H, m), 1,73–1,71 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 1,71 min.

Masa obs. = 510,08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

15 Ejemplo 218

2-[4-ciano-N-[(3-imidazol-1-ilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 218)

(1) Se disolvió 2-[N-[(3-bromofenil)metil]-4-cianoanilino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato (250 mg, 0,55 mmol) en DMSO (3 ml), y se añadieron yoduro de
20 cobre (I) (32,3 mg, 0,17 mmol), imidazol (150 mg, 2,20 mmol), carbonato de potasio (250 mg, 1,65 mmol) y L-prolina (32,2 mg, 0,28 mmol). Después de calentar la solución hasta 120°C, se agitó durante 50 horas. Luego, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a esta solución, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada
25 de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en

columna, para obtener 2-[4-ciano-N-[[3-(1-imidazolil)fenil]metil]anilino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato (150 mg, 61%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,82 (1H, s), 7,60 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,42–7,39 (4H, m), 7,29 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,24–7,18 (3H, m), 5,27 (2H, s), 4,36 (2H, c, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,61 (3H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$).

(2) Para 2-[4-ciano-N-[[3-(1-imidazolil)fenil]metil]anilino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato de etilo (150 mg, 0,34 mmol), se realizó un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (3) y (4), para obtener 2-[4-ciano-N-[(3-imidazol-1-ilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (29,1 mg, 17%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,10 (1H, s), 8,86 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,58 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,51–7,40 (7H, m), 5,25 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,62 min.

Masa obs. = 493,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

El compuesto del Ejemplo 219 fue sintetizado usando los reactivos correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 218.

Ejemplo 219

2-[4-ciano-N-[(3-pirazol-1-ilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 219)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,22 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,72 (1H, s), 7,68–7,65 (3H, m), 7,56 (1H, d, $J = 9,6\text{Hz}$), 7,46–7,39 (3H, m), 7,14 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,47 (1H, s), 5,21 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,23 min.

Masa obs. = 493,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 220

2-[bencil-[2-(4-clorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 220)

- (1) Se disolvió isocianato de 4-clorofenetilo (2,00 g, 11,0 mmol) en metanol (20 ml), se añadió hidróxido de amonio (28%, 2,00 ml) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de eliminar el solvente por destilación, se agregaron acetato de etilo y agua y la mezcla se agitó. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación, para obtener 1-(4-clorofenetil)urea (2,0 g, 91%). Esto se disolvió en etanol (51 ml), se añadió 3-bromo-2-oxobutirato de metilo (2,0 g, 10 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo de referencia 12, y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas con calentamiento simultáneo a 80°C. A la mezcla se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo 4 veces. Las fracciones orgánicas fueron combinadas, secadas sobre sulfato de magnesio y lavadas con una solución mixta de acetato de etilo:hexano (1:4, 40 ml) después de eliminar el solvente por destilación, para obtener 2-((4-clorofenetil)amino)-5-metiloxazol-4-carboxilato de metilo (1,3 g, 43%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,28 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,13 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,46 (1H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 3,87 (3H, s), 3,61 (2H, c, $J = 6,5\text{Hz}$), 2,88 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,48 (3H, s).
- (2) Para 2-((4-clorofenetil)amino)-5-metiloxazol-4-carboxilato de metilo (60,0 mg, 0,204 mmol), se realizó el procedimiento similar al de los Ejemplos 1(2) a (4), para obtener 2-[bencil-[2-(4-clorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida (37,1 mg, 41%).
- $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,32–7,21 (7H, m), 7,05 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,49 (2H, s), 3,52 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 2,82 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,51 (3H, s).
- Tiempo de retención de UPLC = 2,66 min.
- Masa obs. = 448,02 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- Ejemplo 221

2-[N-(benzofuran-5-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-bromo-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 221)

(1) A una mezcla de 4-bromobenzonitrilo (814 mg, 4,47 mmol), 2-aminotiazol-4-carboxilato de etilo (700 mg, 4,07 mmol), X-phos (194 mg, 0,406 mmol), Pd₂(dba)₃ (112 mg, 0,122 mmol) y carbonato de potasio (1,35 g, 9,76 mmol) se añadió ter-butanol (14 ml), y la mezcla se agitó a 90°C durante 14 horas. La solución de reacción fue sometida a filtración en celite, y el filtrado fue eliminado por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-(4-cianoanilino)tiazol-4-carboxilato de etilo (891 mg, 80%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,06 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,64 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,46 (2H, d, J = 8,3Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1Hz).

(2) Se disolvió 2-(4-cianoanilino)tiazol-4-carboxilato (891 mg, 3,26 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C, con agitación simultánea. Se añadió N-bromosuccinimida (580 mg, 3,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas, restituyendo al mismo tiempo la temperatura hasta temperatura ambiente en forma gradual. El solvente fue eliminado por destilación y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 5-bromo-2-(4-cianoanilino)tiazol-4-carboxilato de etilo (402 mg, 35%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,66 (2H, d, J = 9,3Hz), 7,38 (2H, d, J = 9,3Hz), 4,43 (2H, c, J = 7,0Hz), 1,43 (3H, t, J = 7,1Hz).

(3) A una solución de DMF (5,0 ml) que contenía 5-bromo-2-(4-cianoanilino)tiazol-4-carboxilato de etilo (200 mg, 0,568 mmol), se agregaron ácido metansulfónico benzofuran-5-il metilo (265 mg, 1,17 mmol) sintetizado por un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 2 (1) y carbonato de cesio (371 mg, 1,14 mmol), y la solución mixta se calentó y agitó a 80°C durante 16 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con

acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-((benzofuran-5-ilmetil) (4-cianofenil)amino)-5-bromotiazol-4-carboxilato de etilo (70 mg, 26%). Esta solución se disolvió en un solvente mixto de THF (3 ml) y metanol (2 ml), y se agregaron hidróxido de litio (27,3 mg, 1,14 mmol) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de diluir la solución de reacción con agua, la solución se neutralizó agregando 6 M de ácido clorhídrico (8,3 ml, 50 mmol). La solución se extrajo con acetato de etilo dos veces, las fracciones orgánicas fueron combinadas y lavadas con una solución saturada de sal y secadas sobre sulfato de sodio. Después de eliminar el solvente por destilación bajo presión reducida, el residuo resultante se disolvió en diclorometano (4 ml). A esta solución, se añadieron DMAP (22 mg, 0,182 mol), metansulfonamida (18,0 mg, 0,182 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (35 mg, 0,182 mmol). La solución mixta se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la solución de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente por destilación bajo presión reducida, el residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa, para obtener 2-[N-(benzofuran-5-ilmetil)-4-cianoanilino]-5-bromo-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (3,7 mg, 5%).

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 7,75 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,60 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,26 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,41 (2H, s), 3,32 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 532,89 [Br] ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 222 a 282 fueron sintetizados usando los materiales iniciales, reactivos comerciales y/o compuestos intermedios correspondientes de los Ejemplos de referencia, de acuerdo con los métodos del Ejemplo 221 (1) y (2), o (1) a (3), usando protección con un grupo protector apropiado y desprotección, si es necesario.

Ejemplo 222

2-(N-bencil-4-ciano-3-fluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 222)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,18 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,32–7,25 (5H, m), 7,11–7,09 (1H, m), 5,47 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,33 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 445,14 (M+H)⁺

Ejemplo 223

2-[bencil-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 223)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,16 (1H, s), 8,95 (1H, d, J = 2,4Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,5, 2,7Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,8Hz), 7,19 (5H, m), 5,35 (2H, s), 3,48 (1H, s), 3,25 (3H, s), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 471,11 (M+H)⁺

Ejemplo 224

2-[N-bencil-3-(trifluorometil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 224)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,27 (1H, s ancho), 7,56–7,44 (4H, m), 7,36–7,24 (5H, m), 5,10 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,64 min.

Masa obs. = 470,07 (M+H)⁺

Ejemplo 225

2-(N-bencil-3-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 225)

- 5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (1H, s ancho), 7,56–7,50 (4H, m), 7,34–7,22 (5H, m), 5,09 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,32 min.

Masa obs. = 427,05 (M+H)⁺

Ejemplo 226

- 10 2-[N-bencil-4-(hidroximetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 226)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,34 (1H, s ancho), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,31–7,24 (7H, m), 5,06 (2H, s), 4,71 (2H, d, J = 6,0Hz), 3,35 (3H, s), 2,58 (3H, s), 1,53 (1H, s ancho).

- 15 Tiempo de retención de UPLC = 2,03 min.

Masa obs. = 432,09 (M+H)⁺

Ejemplo 227

2-[bencil(1-naftil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 227)

- 20 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,09 (1H, s ancho), 8,03–7,97 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,58–7,50 (3H, m), 7,38–7,21 (6H, m), 5,70 (1H, s ancho), 5,05 (1H, s ancho), 3,37 (3H, s), 2,43 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,69 min.

Masa obs. = 452,10 (M+H)⁺

- 25 Ejemplo 228

2-[N-bencil-2-(trifluorometil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 228)

^1H -RMN (DMSO) δ : 11,07 (1H, s ancho), 7,92 (1H, dd, $J = 7,2, 2,1\text{Hz}$), 7,72–7,63 (2H, m), 7,32–7,28 (5H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 7,2, 1,5\text{Hz}$), 5,90 (1H, s ancho), 4,46 (1H, s ancho), 3,35 (3H, s), 2,91 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,59 min.

5 Masa obs. = 470,11 (M+H)⁺

Ejemplo 229

2-[N-bencil-3-(hidroximetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 229)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,30 (1H, s ancho), 7,40–7,26 (7H, m), 7,18 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 5,07 (2H, s), 4,70 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,58 (3H, s), 1,71 (1H, s ancho).

Tiempo de retención de UPLC = 2,07 min.

Masa obs. = 432,13 (M+H)⁺

Ejemplo 230

15 2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-metilsulfonil-5-(trifluorometil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 230)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,06 (1H, s), 7,92 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,77 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,31–7,24 (5H, m), 5,48 (2H, s), 3,31 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 481,03 (M+H)⁺

20 Ejemplo 231

2-[N-bencil-3-(2-benciloxietil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 231)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,35 (1H, s), 7,33–7,24 (11H, m), 7,18–7,10 (3H, m), 5,04 (2H, s), 4,50 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 3,34 (3H, s), 2,90 (2H, t, $J = 6,6\text{Hz}$), 2,55 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,84 min.

Masa obs. = 536,21 (M+H)⁺

Ejemplo 232

2-[bencil(2-naftil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 232)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,39 (1H, s), 7,90–7,74 (4H, m), 7,53 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,51 (1H, d, J = 3,3Hz), 7,39–7,26 (6H, m), 5,18 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,58 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,72 min.

Masa obs. = 452,14 (M+H)⁺

Ejemplo 233

2-(N-bencil-2-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 233)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,28 (1H, s), 7,75 (1H, dd, J = 7,8, 1,5Hz), 7,60 (1H, dd, J = 7,8, 1,5Hz), 7,46 (1H, dd, J = 7,8, 1,2Hz), 7,31–7,26 (6H, m), 5,11 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,61 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,26 min.

Masa obs. = 427,13 (M+H)⁺

Ejemplo 234

2-[N-bencil-4-(2-hidroxietil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 234)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,35 (1H, s), 7,32–7,19 (9H, m), 5,05 (2H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,6Hz), 3,35 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,58 (3H, s), 1,26 (1H, s ancho).

Tiempo de retención de UPLC = 2,08 min.

Masa obs. = 446,14 (M+H)⁺

Ejemplo 235

2-[N-bencil-4-(2-benciloxietil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 235)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,35 (1H, s), 7,33–7,23 (12H, m), 7,18–7,15 (2H, m), 5,04 (2H, s), 4,52 (2H, s), 3,70 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,35 (3H, s), 2,93 (2H, t, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,57 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,84 min.

5 Masa obs. = 536,21 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 236

2-[bencil(4-quinolil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 236)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,38 (1H, s), 8,93 (1H, d, $J = 4,4\text{Hz}$), 8,21 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,85–7,78 (2H, m), 7,60–7,58 (1H, m), 7,29–7,26 (5H, m), 7,20 (1H, d, $J = 4,4\text{Hz}$), 5,19 (2H, s), 3,39 (3H, s), 2,55 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,69 min.

Masa obs. = 453,14 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 237

15 2-[bencil-[6-(trifluorometil)piridazin-3-il]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 237)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,23 (1H, s), 7,71 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,39–7,22 (6H, m), 5,69 (2H, s), 3,39 (3H, s), 2,81 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,39 min.

20 Masa obs. = 472,07 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 238

2-[bencil(piridazin-3-il)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 238)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J = 9,6\text{Hz}$), 7,38–7,33 (4H, m), 7,22–7,16 (3H, m), 5,61 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,77 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,86 min.

Masa obs. = 404,08 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 239

6-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]piridazina-3-carboxilato de metilo (Síntesis de Compuesto número 239)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,24 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 9,6Hz), 7,35–7,32 (3H, m), 7,22–7,19 (3H, m), 5,67 (2H, s), 4,06 (3H, s), 3,36 (3H, s), 2,77 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,99 min.

Masa obs. = 462,10 (M+H)⁺

Ejemplo 240

5-bromo-2-[N-[(2-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 240)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,58 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,45–7,42 (2H, m), 7,30–7,27 (2H, m), 5,54 (2H, s), 3,32 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

Masa obs. = 526,85 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 241

2-[N-bencil-4-(pentafluorosulfanil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 241)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,11 (1H, s ancho), 7,81 (2H, d, J = 9,3Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,25–7,13 (5H, m), 5,37 (2H, s), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,70 min.

Masa obs. = 528,09 (M+H)⁺

Ejemplo 242

5-bromo-2-[4-ciano-N-[(2-fluorofenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 242)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,56 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,0, 6,4Hz), 7,30 (1H, dd, J = 13,6, 6,0Hz), 7,18–7,12 (2H, m), 5,53 (2H, s), 3,36 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 510,88 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 243

5 5-bromo-2-[4-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 243)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,61 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,34 (1H, dd, J = 14,0, 8,0Hz), 7,18–7,13 (2H, m), 7,09–7,04 (1H, m), 5,52 (2H, s), 3,38 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,34 min.

10 Masa obs. = 510,88 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 244

15 5-bromo-2-[4-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 244)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,63 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,35 (2H, dd, J = 8,4, 5,6Hz), 7,13 (2H, t, J = 8,8Hz), 5,47 (2H, s), 3,36 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 510,88 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 245

20 5-bromo-2-[4-ciano-N-(m-tolilmetil)anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 245)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,58 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,18 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,12 (1H, s), 7,07–7,04 (2H, m), 5,43 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,25 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,45 min.

Masa obs. = 506,92 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 246

5-bromo-2-[4-ciano-N-(p-tolilmetil)anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 246)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,59 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,0Hz), 5,43 (2H, s), 3,35 (3H, s),
5 2,24 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,46 min.

Masa obs. = 506,92 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 247

10 5-bromo-2-[N-[(3-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 247)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,64 (1H, s), 7,89 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41 (1H, s), 7,36-7,25 (3H, m), 5,52 (2H, s), 3,35 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

Masa obs. = 526,89 [Br] (M+H)⁺

15 Ejemplo 248

5-bromo-2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 248)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,63 (1H, s), 7,88 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,50 (2H, s), 3,36 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 526,85 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 249

5-bromo-2-[4-ciano-N-[(2-metoxifenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 249)

25 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,51 (1H, s), 7,86 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,26-7,23 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,4Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,2Hz), 5,34 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,34 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,39 min.

Masa obs. = 522,93 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 250

5-bromo-2-[4-ciano-N-[(4-metoxifenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 250)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,61 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,39 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,38 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

10 Masa obs. = 522,97 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 251

5-bromo-2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 251)

15 ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,60 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,0Hz), 5,60 (2H, s), 3,33 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

Masa obs. = 560,90 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 252

20 5-bromo-2-[4-ciano-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 252)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (1H, s), 7,73 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,19–7,17 (2H, m), 7,06 (1H, s), 5,18 (2H, s), 3,38 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,62 min.

Masa obs. = 574,92 (M+H)⁺

25 Ejemplo 253

5-bromo-2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 253)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,62 (1H, s), 7,89 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,73 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,31 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,54 (2H, s), 3,36 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,54 min.

Masa obs. = 576,94 [Br] ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

5 Ejemplo 254

5-bromo-2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 254)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,53 (1H, s), 7,88 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,43 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,33 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,20 (1H, t, $J = 74,0\text{Hz}$),

10 7,18–7,15 (2H, m), 5,46 (2H, s), 3,35 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 558,90 [Br] ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 255

5-bromo-2-[4-ciano-N-[[3-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 255)

15

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,62 (1H, s), 7,88 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,74 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,35 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,18 (1H, t, $J = 73,4\text{Hz}$), 7,16–7,13 (2H, m), 7,04 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,52 (2H, s), 3,35 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

20 Masa obs. = 558,94 [Br] ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 256

5-bromo-2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 256)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,14 (1H, s), 7,72 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,23 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,11 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 6,52 (1H, t, $J = 73,7\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 3,38 (3H, s).

25

Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 558,94 [Br] (M+H)⁺

Ejemplo 257

5-cloro-2-[4-ciano-N-[(2-fluorofenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 257)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,20 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,32–7,20 (2H, m), 7,13–7,05 (2H, m), 5,15 (2H, s), 3,38 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

Masa obs. = 464,94 (M+H)⁺

Ejemplo 258

10 5-cloro-2-[4-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 258)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,10 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,02–6,98 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8Hz), 5,13 (2H, s), 3,37 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,32 min.

Masa obs. = 464,98 (M+H)⁺

Ejemplo 259

5-cloro-2-[4-ciano-N-(o-tolilmetil)anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 259)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,08 (1H, s), 7,67 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,21–7,19 (2H, m), 7,16–7,12 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 7,6Hz), 5,09 (2H, s), 3,36 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 460,94 (M+H)⁺

Ejemplo 260

25 5-cloro-2-[4-ciano-N-[(3-metoxifenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 260)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,08 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,43 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,28–7,24 (1H, m), 6,83 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 6,74 (1H, s), 5,09 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,36 (3H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,31 min.

5 Masa obs. = 476,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 261

2-(N-bencil-4-metilsulfonil-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 261)

10 ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,08 (1H, s ancho), 7,81–7,78 (2H, m), 7,65–7,62 (2H, m), 7,23–7,20 (4H, m), 7,17–7,12 (1H, m), 5,39 (2H, s), 3,25 (3H, s), 3,12 (3H, s), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,06 min.

Masa obs. = 479,99 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 262

15 5-cloro-2-[4-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 262)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,10 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,39 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,19 (2H, t, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,03 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,09 (2H, s), 3,38 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

20 Masa obs. = 464,94 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 263

5-cloro-2-[N-[(2-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 263)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,12 (1H, s), 7,69 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,29–7,23 (3H, m), 5,22 (2H, s), 3,37 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 480,87 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 264

5-bromo-2-[4-ciano-N-(o-tolilmetil)anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 264)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,58 (1H, s), 7,85 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,20–7,08 (4H, m), 5,45 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,31 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 504,88 (M+H)⁺

Ejemplo 265

5-bromo-2-[4-ciano-N-[(3-metoxifenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 265)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,62 (1H, s), 7,87 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,73 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,0Hz), 6,88–6,79 (3H, m), 5,45 (2H, s), 3,70 (3H, s), 3,35 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,33 min.

Masa obs. = 520,92 (M+H)⁺

Ejemplo 266

5-cloro-2-[4-ciano-N-(m-tolilmetil)anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 266)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,09 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,22–7,20 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,01–6,98 (2H, m), 5,08 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,33 (3H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 460,94 (M+H)⁺

Ejemplo 267

5-cloro-2-[4-ciano-N-(p-tolilmetil)anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 267)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,10 (1H, s), 7,68 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,14 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,08 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 5,07 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,33 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,44 min.

5 Masa obs. = 460,98 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 268

5-cloro-2-[N-[(3-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 268)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,06 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,29 (2H, d, $J = 4,4\text{Hz}$), 7,19 (1H, s), 7,11 (1H, t, $J = 4,0\text{Hz}$), 5,11 (2H, s), 3,37 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,42 min.

Masa obs. = 480,91 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 269

15 5-cloro-2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 269)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,08 (1H, s), 7,70 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,40 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,31 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,15 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,10 (2H, s), 3,37 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,45 min.

20 Masa obs. = 480,91 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 270

5-cloro-2-[4-ciano-N-[(2-metoxifenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 270)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,44 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,28 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J = 7,2\text{Hz}$), 6,93–6,88 (2H, m), 5,09 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,36 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 476,95 (M+H)⁺

Ejemplo 271

5-cloro-2-[4-ciano-N-[(4-metoxifenil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 271)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (1H, s), 7,69 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,4Hz), 5,04 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,38 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,30 min.

Masa obs. = 476,99 (M+H)⁺

10 Ejemplo 272

5-cloro-2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 272)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,97 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,0Hz), 5,20 (2H, s), 3,36 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,47 min.

Masa obs. = 514,96 (M+H)⁺

Ejemplo 273

5-cloro-2-[4-ciano-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 273)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,03 (1H, s), 7,71 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,41–7,37 (3H, m), 7,17 (2H, d, J = 7,6Hz), 7,05 (1H, s), 5,15 (2H, s), 3,37 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,50 min.

Masa obs. = 530,93 (M+H)⁺

Ejemplo 274

25 5-cloro-2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 274)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,08 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,25 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,19 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 3,36 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,52 min.

Masa obs. = 530,93 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Ejemplo 275

5-cloro-2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 275)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,22 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,45 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 7,25–7,24 (1H, m), 6,55 (1H, t, $J = 73,3\text{Hz}$), 7,21–7,13 (2H, m), 5,18 (2H, s), 3,36 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,37 min.

Masa obs. = 512,96 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 276

5-cloro-2-[4-ciano-N-[[3-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 276)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,07 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,42 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,35 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,08–7,05 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,49 (1H, t, $J = 73,4\text{Hz}$), 5,13 (2H, s), 3,37 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,35 min.

Masa obs. = 512,96 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 277

5-cloro-2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 277)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,07 (1H, s), 7,71 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,41 (2H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,22 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,10 (2H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,50 (1H, t, $J = 73,5\text{Hz}$), 5,11 (2H, s), 3,37 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

Masa obs. = 512,96 (M+H)⁺

Ejemplo 278

5-cloro-2-[4-ciano-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 278)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,30 (1H, s), 7,72 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,60 (2H, d, J = 8,4Hz), 6,95 (1H, s), 5,12 (2H, s), 3,37 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,06 min.

Masa obs. = 467,91 (M+H)⁺

Ejemplo 279

10 2-[N-(benzofuran-5-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-cloro-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 279)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,15 (1H, s), 7,68 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,48-7,41 (4H, m), 7,14 (1H, dd, J = 8,4, 1,2Hz), 6,74 (1H, d, J = 1,6Hz), 5,20 (2H, s), 3,37 (3H, s).

15 Tiempo de retención de UPLC = 2,36 min.

Masa obs. = 486,95 (M+H)⁺

Ejemplo 280

2-[N-(benzotiofen-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-cloro-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 280)

20 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,26 (1H, s), 7,79-7,77 (1H, m), 7,73-7,69 (3H, m), 7,47 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,37-7,31 (2H, m), 7,12 (1H, s), 5,33 (2H, s), 3,39 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

Masa obs. = 502,92 (M+H)⁺

Ejemplo 281

25 5-bromo-2-[4-ciano-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 281)

^1H -RMN (CD_3OD) δ : 7,74 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,30 (1H, s), 5,29 (2H, s), 3,15 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,08 min.

Masa obs. = 513,88 [Br] ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Ejemplo 282

5-bromo-2-[(4-fluorofenil)metil]-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 282)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,63 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,19 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,94 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,37 (2H, dd, $J = 8,3, 5,9\text{Hz}$), 7,14 (2H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,43 (2H, s), 3,34 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,46 min.

Masa obs. = 555,02 [Br] ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 283

2-[N-[(5-cloro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-ciclopropil-N-(3-metoxipropilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 283)

(1) Se suspendió 5-bromo-2-(4-cianoanilino)tiazol-4-carboxilato de etilo (88,0 mg, 0,250 mmol) sintetizado por el método del Ejemplo 221 (2) en tolueno (1 ml), y se añadió ácido ciclopropilborónico monohidratado (38,9 mg, 0,375 mmol), aducto de dicloruro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) y diclorometano (20,4 mg, 0,025 mmol) y fosfato tripotásico (106 mg, 0,500 mmol), y la solución mixta se calentó y agitó a 90°C durante 14 horas. Después de haberse filtrado la solución de reacción por filtración en celite, el filtrado fue eliminado por destilación bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-(4-cianoanilino)-5-ciclopropiltiazol-4-carboxilato de etilo (41,0 mg, 52%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,77 (1H, s), 7,60 (2H, dd, $J = 9,0, 2,2\text{Hz}$), 7,33 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,40 (2H, c, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,96–2,91 (1H, m), 1,39 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,25–1,20 (2H, m), 0,76–0,74 (2H, m).

(2) Para 2-(4-cianoanilino)-5-ciclopropiltiazol-4-carboxilato de etilo (41,0 mg, 0,130 mmol), se realizó un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (2) a (4), para obtener 2-[N-[(5-cloro-2-piridil)metil]-4-cianoanilino]-5-ciclopropil-N-(3-metoxi propilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (25,8 mg, 36%), mediante el uso de 2-bromometil-5-cloropiridina y 3-metoxipropano-1-sulfonamida (Ejemplo de referencia 9) en lugar de bromuro de bencilo y metansulfonamida, respectivamente.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,04 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 2,9\text{Hz}$), 7,87 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4\text{Hz}$), 7,83 (2H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,68 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,49 (1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 5,50 (2H, s), 3,52–3,50 (2H, m), 3,39 (2H, t, $J = 6,1\text{Hz}$), 3,18 (3H, s), 2,94–2,88 (1H, m), 1,93–1,87 (2H, m), 1,14 (2H, td, $J = 7,4, 5,2\text{Hz}$), 0,61 (2H, td, $J = 5,7, 4,2\text{Hz}$).

Tiempo de retención de UPLC = 2,46 min.

Masa obs. = 546,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 284

2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-(difluorometil)-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 284)

(1) Para 2-(4-cianoanilino)tiazol-4-carboxilato de etilo (181 mg, 0,662 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo 221 (1), se realizó un procedimiento similar al del Ejemplo 1(2), para obtener 2-(4-ciano-N-(fenilmetil)anilino)-4-tiazolcarboxilato de etilo (148 mg, 61%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,61 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,57 (1H, s), 7,49 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,33–7,25 (5H, m), 5,28 (2H, s), 4,37 (2H, c, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,38 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$).

(2) Se disolvió 2-(4-ciano-N-(fenilmetil)anilino)-4-tiazolcarboxilato de etilo (78 mg, 0,22 mmol), bis(difluorometilsulfonil) zinc (165 mg, 0,56 mmol) y ácido trifluoroacético (0,016 ml, 0,22 mmol) en un solvente mixto de DMSO (0,75 ml) – agua (0,3 ml) y se agregó lentamente hidroperóxido de ter-butilo (0,150 ml, 1,08 mmol) a esta mezcla, con agitación simultánea. La adición de 0,1 ml de diclorometano a la solución de reacción de tipo suspensión volvió transparente a la solución de reacción. Luego de agitar durante 1 hora, se añadieron más bis(difluorometilsulfonil) zinc (133 mg, 0,45 mmol) e hidroperóxido de ter-butilo (0,075 ml, 0,54 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 15 horas. A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, para obtener 2-(4-ciano-N-(fenilmetil)anilino)-5-(difluorometil)-4-tiazolcarboxilato de etilo como producto crudo. El producto crudo se utilizó para la próxima reacción sin purificación adicional.

(3) Para el producto crudo 2-(4-ciano-N-(fenilmetil)anilino)-5-(difluorometil)-4-tiazolcarboxilato de etilo (0,22 mmol), se llevó a cabo un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (3) y (4), para obtener 2-(N-bencil-4-cianoanilino)-5-(difluorometil)-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (7,6 mg, 7%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 11,88 (1H, s), 7,90 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,75 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,62 (1H, t, J = 54,6Hz), 7,30–7,23 (5H, m), 5,52 (2H, s), 3,32 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,38 min.

Masa obs. = 463,06 (M+H)⁺

Ejemplo 285

25 2-[N-[(4-bromofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 285)

(1) A una mezcla de 4-bromobenzonitrilo (4,40 g, 24,2 mmol), 2-amino-5-metiloxazol-4-carboxilato de metilo (3,85 g, 24,7 mmol), X-phos (1,15 g, 2,42 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (664 mg, 0,725 mmol) y carbonato de potasio (8,02 g, 58,0 mmol) se añadió ter-butanol (121 ml), y la mezcla resultante se calentó y agitó a 90°C durante 14 horas. La solución de reacción fue filtrada con celite y el filtrado fue eliminado por destilación bajo presión reducida, para obtener un residuo, que fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-(4-cianoanilino)-5-metiloxazol-4-carboxilato de metilo (3,70 g, 60%).

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,82 (1H, s), 7,75 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,69 (2H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 3,76 (3H, s), 2,49 (3H, s).

(2) Para 2-(4-cianoanilino)-5-metiloxazol-4-carboxilato de metilo (3,70 g, 14,4 mmol), se realizó un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (2) – (4), para obtener 2-[N-[(4-bromofenil)metil]-4-cianoanilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida (3,00 g, 43%) mediante el uso de 4-bromobencilbromuro en lugar de bromuro de bencilo.

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,39 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,66 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,51 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,26 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,29 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,32 min.

Masa obs. = 489,03 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

El compuesto del Ejemplo 286 fue sintetizado usando los reactivos correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 285.

Ejemplo 286

2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-cianoanilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 286)

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,39 (1H, s), 7,76 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,66 (2H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,37 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,32 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 5,31 (2H, s), 3,32 (3H, s), 2,49 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,31 min.

5 Masa obs. = 445,06 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 287

2-(N-[(1R)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-4-ciano-2-fluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 287)

(1) Se disolvió (R)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1,00 g, 6,61 mmol) en THF (66 ml) y se agregó isotiocianato de benzoílo (0,955 ml, 6,61 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, y se agregaron etanol (66 ml) y 1 M de hidróxido de sodio (6,61 ml, 6,61 mmol) a la misma. La mezcla se agitó a 60°C durante 12 horas. El solvente fue eliminado por destilación, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el resultante se disolvió en metanol (33 ml), y se agregó 3-bromo-2-oxobutirato de metilo (7,32 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo de referencia 12, y la mezcla se agitó durante 1 hora con calentamiento simultáneo bajo reflujo. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-[(2R)-1-hidroxi-3-

fenilpropan-2-il]amino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (1,75 g, 86%) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,38–7,30 (5H, m), 6,23 (1H, s), 4,49 (1H, s), 3,95–3,77 (7H, m), 2,51 (3H, s).

- 5 (2) Se disolvió 2-[[$(2R)$ -1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]amino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (200 mg, 0,65 mmol) en dimetilacetamida (13 ml) y se añadió hidruro de sodio (60% en aceite, 109 mg, 1,63 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C. A esta solución se añadió 3,4-difluorobenzonitrilo (272 mg, 1,96 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. A la solución se añadió una solución
10 acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y el residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-(4-ciano-2-fluoro-N-[($2R$)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]anilino)-5-
15 metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (119 mg, 43%) en forma de un sólido blanco.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,42–7,38 (2H, m), 7,32–7,20 (5H, m), 7,06 (1H, t, $J = 8,5\text{Hz}$), 5,26–5,23 (1H, m ancho), 4,14–4,08 (3H, m), 3,88 (3H, s), 3,12–3,10 (2H, m ancho), 2,61 (3H, s).

- (3) Para 2-(4-ciano-2-fluoro-N-[($2R$)-1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]anilino)-5-
20 metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (119 mg, 0,28 mmol), se realizó un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (3) y (4), para obtener 2-(N-[($1R$)-1-bencil-2-hidroxi-etil]-4-ciano-2-fluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (41,6 mg, 30%).

- ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,64 (1H, s), 7,97 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,86 (1H, dd, $J =$
25 11,2, 2,0Hz), 7,66 (1H, d, $J = 9,3\text{Hz}$), 7,39 (1H, t, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,28 (4H, d, $J =$ 4,4Hz), 7,19 (1H, td, $J = 8,5, 4,1\text{Hz}$), 4,49–4,48 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 10,2,$

4,9Hz), 4,16 (1H, dd, J = 10,0, 4,6Hz), 3,73 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,03 (1H, dd, J = 14,1, 5,9Hz), 2,92 (1H, dd, J = 13,9, 8,0Hz).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 489,15 (M+H)⁺

5 Ejemplo 288

2-(dibencilamino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 288)

(1) Se disolvió 2-amino-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (2,00 g, 11,6 mmol) en metanol (15 ml), y se agregaron ácido acético (1,5 ml), benzaldehído (1,22 ml, 11,6 mmol) y 2-picolina borano (2,48 g, 23,2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida y se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio al residuo resultante, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo resultante de la remoción del solvente por destilación bajo presión reducida fue purificado por cromatografía en columna, para obtener 2-(bencilamino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (1,90 g, 62%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,35–7,30 (5H, m), 5,89 (1H, s ancho), 4,44 (2H, d, J = 5,4Hz), 3,85 (3H, s), 2,59 (3H, s).

(2) Para 2-(bencilamino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo, se realizó un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (2) – (4), para obtener 2-(dibencilamino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (90 mg).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,39 (1H, s ancho), 7,35–7,32 (6H, m), 7,23–7,20 (4H, m), 4,59 (4H, s), 3,35 (3H, s), 2,64 (3H, s).

25 Tiempo de retención de UPLC = 2,59 min.

Masa obs. = 493,11 (M+H)⁺

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 289 a 305 fueron sintetizados usando los materiales iniciales, reactivos comerciales y/o compuestos intermedios correspondientes de los Ejemplos de referencia de acuerdo con el método del Ejemplo 288.

5 Ejemplo 289

2-[bencil-[(4-cianofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 289)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,29 (1H, s ancho), 7,63 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,36–7,16 (7H, m), 4,67 (2H, s), 4,58 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

10 Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 441,05 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 290

2-[bencil-[(3-cianofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 290)

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,30 (1H, s ancho), 7,61–7,58 (1H, m), 7,49–7,44 (3H, m), 7,38–7,34 (3H, m), 7,21–7,18 (2H, m), 4,65 (2H, s), 4,57 (2H, s), 3,35 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 441,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

20 Ejemplo 291

2-[bencil-[(2-cianofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 291)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,31 (1H, s ancho), 7,68 (1H, dd, $J = 7,6, 1,2\text{Hz}$), 7,58 (1H, dt, $J = 8,0, 1,2\text{Hz}$), 7,42–7,31 (5H, m), 7,22 (2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 4,84 (2H, s), 4,67 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,39 min.

Masa obs. = 441,09 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ejemplo 292

2-[bencil(metil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 292)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,46 (1H, s ancho), 7,36–7,31 (3H, m), 7,25–7,23 (2H, m),
5 4,84 (2H, s), 4,61 (2H, s), 3,36 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,22 min.

Masa obs. = 340,05 (M+H)⁺

Ejemplo 293

2-[bencil(3-piridilmetil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
10 (Síntesis de Compuesto número 293)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,35 (1H, s ancho), 8,57 (1H, dd, J = 4,8, 1,6Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,0Hz), 7,56 (1H, td, J = 4,0, 1,6Hz), 7,39–7,27 (4H, m), 7,22–7,20 (2H, m),
4,64 (2H, s), 4,56 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,57 min.

15 Masa obs. = 417,08 (M+H)⁺

Ejemplo 294

2-[bencil(2-feniletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 294)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,36 (1H, s ancho), 7,36–7,13 (10H, m), 4,48 (2H, s), 3,60
20 (2H, t, J = 7,5Hz), 3,36 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,69 min.

Masa obs. = 430,09 (M+H)⁺

Ejemplo 295

2-[bencil(2-piridilmetil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
25 (Síntesis de Compuesto número 295)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,59–8,57 (1H, m), 7,66 (1H, dt, J = 7,6, 1,6Hz), 7,41–7,19
(7H, m), 4,71 (4H, s), 3,34 (3H, s), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,63 min.

Masa obs. = 417,08 (M+H)⁺

Ejemplo 296

2-[bencil(4-piridilmetil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

5 (Síntesis de Compuesto número 296)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,30 (1H, s ancho.), 8,58 (2H, d, J = 6,0Hz), 7,38–7,31 (3H, m), 7,21 (2H, dd, J = 7,6, 1,6Hz), 7,12 (2H, d, J = 6,0Hz), 4,62 (2H, s), 4,60 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,56 min.

10 Masa obs. = 417,12 (M+H)⁺

Ejemplo 297

2-[bencil(3-fenilpropil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

(Síntesis de Compuesto número 297)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,35 (1H, s), 7,35–7,26 (5H, m), 7,22–7,12 (5H, m), 4,58 (2H, s), 3,39 (2H, t, J = 7,5Hz), 3,35 (3H, s), 2,65–2,60 (5H, m), 1,96 (2H, quint).

Tiempo de retención de UPLC = 2,77 min.

Masa obs. = 444,14 (M+H)⁺

Ejemplo 298

2-[bencil(2-ciclohexiletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida

20 (Síntesis de Compuesto número 298)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,40 (1H, s ancho), 7,35–7,22 (5H, m), 4,60 (2H, s), 3,39–3,33 (5H, m), 2,64 (3H, s), 1,71–1,49 (7H, m), 1,26–1,16 (4H, m), 0,99–0,85 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 3,08 min.

Masa obs. = 436,17 (M+H)⁺

25 Ejemplo 299

2-[bencil-[2-(4-clorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 299)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,37 (1H, s), 7,35–7,26 (5H, m), 7,20–7,17 (2H, m), 7,06 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 4,47 (2H, s), 3,59 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,87 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,79 min.

5 Masa obs. = 464,10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 300

2-[bencil(2-tetrahidropiran-4-iletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 300)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,38 (1H, s), 7,38–7,22 (5H, m), 4,60 (2H, s), 3,94 (2H, dd, $J = 11,4, 3,6\text{Hz}$), 3,42–3,30 (7H, m), 2,65 (3H, s), 1,60–1,31 (7H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,40 min.

Masa obs. = 438,17 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 301

15 2-[bencil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 301)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,33 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J = 8,1\text{Hz}$), 7,35–7,31 (3H, m), 7,25–7,17 (4H, m), 4,47 (2H, s), 3,64 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

20 Masa obs. = 455,14 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 302

2-[bencil-[2-(2-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 302)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,42 (1H, s), 7,63–7,52 (2H, m), 7,36–7,23 (7H, m), 4,55 (2H, s), 3,75 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 3,36 (3H, s), 3,14 (2H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,63 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,49 min.

Masa obs. = 455,14 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 303

2-[bencil-[2-(2-clorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 303)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,44 (1H, s), 7,37–7,30 (4H, m), 7,23–7,12 (5H, m), 4,51 (2H, s), 3,65 (2H, t, J = 7,5Hz), 3,36 (3H, s), 3,05 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,79 min.

Masa obs. = 464,10 (M+H)⁺

Ejemplo 304

2-[bencil-[(1-fenilciclopropil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 304)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,26 (1H, s), 7,35–7,18 (8H, m), 7,09 (2H, d, J = 6,8Hz), 4,49 (2H, s), 3,62 (2H, s), 3,34 (3H, s), 2,56 (3H, s), 0,96–0,91 (2H, m), 0,85–0,80 (2H, m).

Tiempo de retención de UPLC = 2,76 min.

Masa obs. = 456,18 (M+H)⁺

Ejemplo 305

2-[(4-clorofenil)metil-[(6-cianobenzotiofen-3-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 305)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,21 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,3, 1,5Hz), 7,48 (1H, s), 7,29 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,3Hz), 4,87 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,68 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,62 min.

Masa obs. = 531,08 (M+H)⁺

Ejemplo 306

2-[(4-clorofenil)metil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 306)

(1) A una solución de metanol (24 ml) que contenía 3-bromo-2-oxobutirato de metilo (2,53 g, 13,0 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo de referencia 12, se añadió 1-(4-clorobencil)tiourea (2,37 g, 11,8 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche, con agitación simultánea bajo reflujo. Después de
 5 enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, el solvente fue eliminado por destilación bajo presión reducida, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica combinada se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación bajo presión
 10 reducida y el residuo resultante se lavó con TBME (30 ml), para obtener 2-[(4-clorobencil)amino]-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (2,88 g, 82%) en forma de un sólido.

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,35–7,25 (4H, m), 6,09 (1H, s ancho), 4,42 (2H, s), 3,84 (3H, s), 2,58 (3H, s).

15 (2) A una solución de diclorometano (34 ml) que contenía 4-(2-hidroxietil)benzonitrilo (1,00 g, 6,80 mmol) se añadió piridina (0,58 ml, 7,14 mmol), y la mezcla se enfrió hasta -40°C . Se añadió lentamente anhídrido del ácido trifluorometansulfónico (1,20 ml, 7,14 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 horas. A esta mezcla se añadieron 50 ml de agua, y la mezcla
 20 resultante se extrajo con diclorometano dos veces. Una parte de la solución de metansulfonato diclorometano obtenida por concentración parcial de la fracción orgánica a 0°C fue usada directamente para la siguiente reacción.

A una solución de THF (2 ml) que contenía 2-[(4-clorobencil)amino]-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (594 mg, 2,00 mmol) se añadió lentamente en
 25 gotas una solución en THF (8 ml) de hidruro de sodio (88,0 mg, 2,2 mmol). Luego de dejar en reposo durante 30 minutos, a la solución de reacción se añadió metansulfonato sintetizado anteriormente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se

añadió una solución acuosa de cloruro de amonio a la solución reactiva y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El producto crudo se disolvió en dioxano (10 ml), se añadió una solución acuosa de 2 M de hidróxido de sodio (5 ml), y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se diluyó con agua y se lavó con hexano. La solución acuosa se ajustó hasta pH 2–3 con 2 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con diclorometano tres veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó con sulfato de magnesio. El solvente fue eliminado por destilación, para obtener ácido 2-((4-clorobencil) (4-cianofeniletíl)amino))-5-metiltiazol-4-carboxílico (479 mg, 76%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,59 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,34–7,23 (4H, m), 7,13 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,45 (2H, s), 3,63 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,98 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

(3) Para ácido 2-((4-clorobencil) (4-cianofeniletíl)amino))-5-metiltiazol-4-carboxílico (41,2 mg, 0,10 mmol), se realizó un procedimiento similar al del Ejemplo 1(4), para obtener 2-[(4-clorofenil)metil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (30,0 mg, 61%).

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,32 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,35–7,23 (6H, m), 7,12 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 4,44 (2H, s), 3,62 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 2,97 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,57 min.

Masa obs. = 489,07 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Los siguientes compuestos de los Ejemplos 307 a 333 fueron sintetizados usando los materiales iniciales, reactivos comerciales y/o compuestos intermedios correspondientes de los Ejemplos de referencia de acuerdo con el método del Ejemplo 306 mediante el uso de protección con un grupo protector apropiado y desprotección, si es necesario.

Ejemplo 307

2-[bencil-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 307)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,42 (1H, s), 7,37-7,27 (3H, m), 7,21-7,17 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 7,8Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,3, 2,0Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,0Hz), 4,46 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,37 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,48 min.

Masa obs. = 490,19 (M+H)⁺

10 Ejemplo 308

2-[bencil-[2-(3-metoxifenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 308)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,41 (1H, s), 7,36-7,18 (6H, m), 6,80-6,72 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 2,0Hz), 4,49 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,37 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,63 min.

Masa obs. = 460,14 (M+H)⁺

Ejemplo 309

2-[bencil(2-pirrol-1-iletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 309)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,36 (1H, s), 7,36-7,28 (3H, m), 7,13-7,08 (2H, m), 6,59 (2H, t, J = 2,0Hz), 6,19 (2H, t, J = 2,0Hz), 4,11 (2H, t, J = 5,6Hz), 4,04 (2H, s), 3,70 (2H, t, J = 5,6Hz), 3,38 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,46 min.

25 Masa obs. = 419,13 (M+H)⁺

Ejemplo 310

2-[bencil-[2-(2-tienil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 310)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,42 (1H, s), 7,38–7,28 (3H, m), 7,23–7,16 (3H, m), 6,94 (1H, dd, J = 5,4, 3,4Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,4Hz), 4,50 (2H, s), 3,67 (2H, t, J = 7,3Hz),
5 3,37 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,61 min.

Masa obs. = 436,09 (M+H)⁺

Ejemplo 311

2-[bencil-[2-(4-metiltiazol-5-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-
10 carboxamida (Síntesis de Compuesto número 311)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,33 (1H, s), 9,10 (1H, s), 7,40–7,31 (3H, m), 7,22–7,15 (2H, m), 4,50 (2H, s), 3,67 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,39 (3H, s), 3,10 (2H, t, J = 6,8Hz), 2,67 (3H, s), 2,38 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,99 min.

15 Masa obs. = 451,10 (M+H)⁺

Ejemplo 312

2-[bencil-[2-(2-naftil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 312)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,45 (1H, s), 7,84–7,76 (3H, m), 7,59 (1H, s), 7,51–7,42 (2H, m), 7,37–7,26 (4H, m), 7,21–7,17 (2H, m), 4,48 (2H, s), 3,70 (2H, t, J = 7,3Hz),
20 3,37 (3H, s), 3,07 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,88 min.

Masa obs. = 480,15 (M+H)⁺

Ejemplo 313

2-[bencil-[2-(3-tienil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 313)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,41 (1H, s), 7,38–7,27 (4H, m), 7,22–7,17 (2H, m), 6,98–6,95 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J = 4,9\text{Hz}$), 4,49 (2H, s), 3,61 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,95 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,61 min.

5 Masa obs. = 436,09 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 314

2-[bencil-[2-(1-naftil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 314)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,43 (1H, s), 7,91–7,84 (2H, m), 7,75 (1H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,59–7,46 (2H, m), 7,42–7,27 (5H, m), 7,19–7,15 (2H, m), 4,44 (2H, s), 3,75 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,40–3,34 (5H, m), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,86 min.

Masa obs. = 480,15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 315

15 2-[bencil-[2-(2,4-diclorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 315)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,43 (1H, s), 7,39–7,28 (4H, m), 7,24–7,16 (3H, m), 7,06 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 4,50 (2H, s), 3,63 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 3,01 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,94 min.

Masa obs. = 498,04 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 316

2-[bencil-[2-(2,6-diclorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 316)

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,52 (1H, s), 7,38–7,24 (7H, m), 7,10 (1H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 4,60 (2H, s), 3,66 (2H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 3,39–3,28 (5H, m), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,92 min.

Masa obs. = 498,04 (M+H)⁺

Ejemplo 317

2-[bencil-[2-(4-metilsulfonilfenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 317)

5 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,34 (1H, s), 7,90–7,85 (2H, m), 7,39–7,29 (5H, m), 7,22–7,17 (2H, m), 4,49 (2H, s), 3,68 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,38 (3H, s), 3,05–2,96 (5H, m), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,26 min.

Masa obs. = 508,00 (M+H)⁺

10 Ejemplo 318

2-[bencil-[2-[1-(p-tolilsulfonil)indol-3-il]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 318)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,39 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 7,8Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,39–7,18 (9H, m), 7,10 (2H, dd, J = 7,1, 2,2Hz), 4,38 (2H, s), 3,70 (2H, t, J = 7,1Hz), 3,37 (3H, s), 2,98 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,65 (3H, s), 2,32 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,87 min.

Masa obs. = 623,08 (M+H)⁺

Ejemplo 319

20 4-[2-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]etil]piperidina-1-carboxilato de ter-butilo (Síntesis de Compuesto número 319)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,39 (1H, s), 7,39–7,21 (5H, m), 4,60 (2H, s), 4,13–4,00 (2H, m ancho), 3,42–3,32 (5H, m), 2,71–2,60 (5H, m), 1,63–1,24 (14H, m), 1,11 (2H, ddd, J = 24,5, 12,3, 4,0Hz).

Tiempo de retención de UPLC = 2,81 min.

25 Masa obs. = 537,09 (M+H)⁺

Ejemplo 320

2-[bencil-[2-(1H-indol-3-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 320)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,44 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,49 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,39–7,26 (4H, m), 7,24–7,11 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 2,4Hz), 4,53 (2H, s), 3,69 (2H, t, J = 7,6Hz), 3,36 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,55 min.

Masa obs. = 469,03 (M+H)⁺

Ejemplo 321

2-[(4-clorofenil)metil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 321)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,07 (1H, s), 8,63–8,59 (2H, m), 7,84–7,79 (1H, m), 7,58 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,36–7,26 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8Hz), 4,77 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,55 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,70 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,22 min.

Masa obs. = 566,09 (M+H)⁺

Ejemplo 322

2-[(4-clorofenil)metil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-N-[(3-fluorofenil)metilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 322)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,08 (1H, s), 7,58 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,37–7,04 (10H, m), 4,74 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,56 (2H, t, J = 7,6Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,70 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,82 min.

Masa obs. = 583,10 (M+H)⁺

Ejemplo 323

2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 323)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,31 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,28–7,18 (6H, m), 4,48 (2H, s), 3,63 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 2,98 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,67 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,63 min.

Masa obs. = 539,13 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Ejemplo 324

2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 324)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,07 (1H, s), 8,63–8,59 (2H, m), 7,85–7,79 (1H, m), 7,58 (2H, d, $J = 8,3\text{Hz}$), 7,33 (1H, dd, $J = 7,6, 4,6\text{Hz}$), 7,21–7,14 (6H, m), 4,77 (2H, s), 4,41 (2H, s), 3,56 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,91 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,70 (3H, s).

10

Tiempo de retención de UPLC = 2,30 min.

Masa obs. = 616,14 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 325

2-[(4-clorofenil)metil-(2-ciclohexiletil)amino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 325)

15

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,12 (1H, s), 8,64–8,61 (1H, m), 8,59 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,81–7,77 (1H, m), 7,35–7,27 (3H, m), 7,11 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 4,75 (2H, s), 4,50 (2H, s), 3,28 (2H, t, $J = 8,0\text{Hz}$), 2,68 (3H, s), 1,72–1,40 (8H, m), 1,33–1,10 (3H, m), 0,97–0,82 (2H, m).

20

Tiempo de retención de UPLC = 2,74 min.

Masa obs. = 547,17 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 326

2-[bencil-[2-(4-cianopirazol-1-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 326)

25

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,54 (1H, s), 7,88 (1H, s), 7,68 (1H, s), 7,39–7,31 (3H, m), 7,18–7,13 (2H, m), 4,38 (2H, t, $J = 5,9\text{Hz}$), 4,28 (2H, s), 3,95 (2H, t, $J = 5,6\text{Hz}$), 3,39 (3H, s), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,12 min.

Masa obs. = 445,10 (M+H)⁺

Ejemplo 327

4-[2-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]etil]benzoato de
5 ter-butilo (Síntesis de Compuesto número 327)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,39 (1H, s), 7,92 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,37-7,27 (3H, m), 7,21-7,15 (4H, m), 4,44 (2H, s), 3,62 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,37 (3H, s), 2,95 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,65 (3H, s), 1,59 (9H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,91 min.

10 Masa obs. = 530,20 (M+H)⁺

Ejemplo 328

Ácido 4-[2-[bencil-[5-metil-4-(metilsulfonilcarbamoil)tiazol-2-il]amino]etil]benzoico (Síntesis de Compuesto número 328)

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,40 (1H, s), 8,04 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,38-7,17 (7H, m), 4,47 (2H, s), 3,66 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,38 (3H, s), 2,98 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,66 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,22 min.

Masa obs. = 474,11 (M+H)⁺

Ejemplo 329

20 2-[bencil-[2-(4-clorofenil)-2,2-difluoro-etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 329)

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,05 (1H, s), 7,46-7,30 (7H, m), 7,22-7,17 (2H, m), 4,68 (2H, s), 4,01 (2H, t, J = 12,9Hz), 3,36 (3H, s), 2,60 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,71 min.

Masa obs. = 500,08 (M+H)⁺

25 Ejemplo 330

2-[bencil-[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 330)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,38 (1H, s), 7,52–7,28 (7H, m), 7,21–7,16 (2H, m), 4,48 (2H, s), 3,64 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,76 min.

Masa obs. = 498,12 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

5 Ejemplo 331

2-[bencil-[2-(3-metilsulfonilfenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 331)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,37 (1H, s), 7,81 (1H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,72 (1H, s), 7,56–7,50 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,38–7,29 (3H, m), 7,20 (2H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 4,51 (2H, s), 3,69 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,38 (3H, s), 3,05–2,97 (5H, m), 2,64 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,23 min.

Masa obs. = 508,16 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 332

2-[bencil-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 332)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,37 (1H, s), 7,37–7,28 (4H, m), 7,18 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 7,09 (2H, d, $J = 7,3\text{Hz}$), 6,97 (1H, s), 4,46 (2H, s), 3,62 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,92 (2H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,81 min.

Masa obs. = 514,16 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 333

2-[bencil-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 333)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,39 (1H, s), 7,56 (2H, d, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,38–7,17 (7H, m), 4,48 (2H, s), 3,63 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,37 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,65 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,78 min.

Masa obs. = 498,16 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 334

2-[bencil-[2-(2-piridil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 334)

(1) A una solución de ácido acético (0,20 ml, 2,7 mmol) que contenía 2-
5 (bencilamino)-5-metiltiazol-4-carboxilato de etilo (74 mg, 0,27 mmol) sintetizado
por un procedimiento similar al del Ejemplo 306 (1), se añadió 2-vinil piridina
(0,14 ml, 1,4 mmol), y la mezcla se agitó a 150°C durante 30 minutos bajo
radiación de microondas. El solvente y otros fueron eliminados por destilación
bajo presión reducida, para obtener 5-metil-2-[(fenilmetil)-[2-(2-
10 piridinil)etil]amino]-4-tiazolcarboxilato de etilo (90 mg, 88%) mediante purificación
por cromatografía en columna.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,54 (2H, dd, J = 14,6, 4,9Hz), 7,64–7,56 (2H, m), 7,31–7,11
(5H, m), 4,57 (2H, s), 4,46 (2H, t, J = 6,6Hz), 4,35 (2H, c, J = 7,2Hz), 3,80 (2H, t, J
= 7,3Hz), 2,58 (3H, s), 1,39 (3H, t, J = 6,8Hz).

(2) Para 5-metil-2-[(fenilmetil)-[2-(2-piridinil)etil]amino]-4-tiazolcarboxilato de
15 etilo (85 mg, 0,22 mmol), se realizó un procedimiento similar al de los Ejemplos
1(3) y (4), para obtener 2-[bencil-[2-(2-piridil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-
tiazol-4-carboxamida (12 mg, 13%).

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 8,65 (1H, d, J = 5,4Hz), 8,15 (1H, t, J = 7,6Hz), 7,71 (1H,
20 d, J = 7,8Hz), 7,62 (1H, t, J = 6,3Hz), 7,36–7,24 (5H, m), 4,64 (2H, s), 3,92 (2H, t,
J = 6,6Hz), 3,34 (3H, s), 3,24 (2H, t, J = 6,6Hz), 2,50 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 1,58 min.

Masa obs. = 431,17 (M+H)⁺

Ejemplo 335

25 2-[1,3-benzotiazol-6-il(bencil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-
carboxamida (Síntesis de Compuesto número 335)

(1) A una suspensión de tolueno (5 ml) que contenía 2-cloro-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (300 mg, 1,57 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo de referencia 15, se agregaron 6-aminobenzotiazol (282 mg, 1,88 mmol), Pd₂(dba)₃ (28,7 mg, 0,0313 mmol), xantphos (54,3 mg, 0,0939 mmol) y 2 M de solución acuosa de carbonato de sodio (1,10 ml, 2,19 mmol), y la mezcla se agitó durante 18 horas con calentamiento simultáneo a 110°C. La solución de reacción fue filtrada con celite, para obtener 2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (115 mg, 25%) mediante purificación por cromatografía en columna de gel de sílice después de la concentración.

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,91 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,8Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,4Hz), 7,55 (1H, s), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 2,4Hz), 3,90 (3H, s), 2,68 (3H, s).

(2) Para 2-(1,3-benzotiazol-6-ilamino)-5-metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (115 mg, 0,38 mmol), se realizó un procedimiento similar al del Ejemplo 1 (2) – (4), para obtener 2-[1,3-benzotiazol-6-il(bencil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (10 mg, 6%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,30 (1H, s), 9,03 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,1Hz), 7,42 (1H, dd, J = 9,0, 2,4Hz), 7,33–7,26 (5H, m), 5,14 (2H, s), 3,37 (3H, s), 2,59 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,26 min.

Masa obs. = 459,06 (M+H)⁺

Los compuestos de los Ejemplos 336 a 338 fueron sintetizados usando los materiales iniciales correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 335 mediante el uso de protección con un grupo protector apropiado y desprotección, si es necesario.

Ejemplo 336

2-[bencil(1H-indol-5-il)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida
(Síntesis de Compuesto número 336)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,42 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,50 (1H, d, $J = 1,8\text{Hz}$), 7,40 (1H, d, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,32–7,27 (6H, m), 7,00 (1H, dd, $J = 8,7, 2,1\text{Hz}$), 6,54 (1H, t, $J = 2,4\text{Hz}$), 5,08 (2H, s), 3,36 (3H, s), 2,54 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,30 min.

5 Masa obs. = 441,13 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 337

2-[bencil-(1-metilindol-4-il)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 337)

10 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,26 (1H, s), 7,34–7,28 (5H, m), 7,23–7,16 (2H, m), 7,08 (1H, d, $J = 3,0\text{Hz}$), 6,96 (1H, d, $J = 6,9\text{Hz}$), 6,30 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 5,14 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,52 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,52 min.

Masa obs. = 455,14 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 338

15 2-[bencil-(1-metilindol-5-il)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 338)

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,45 (1H, s), 7,47 (1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 7,47–7,27 (6H, m), 7,10 (1H, d, $J = 2,8\text{Hz}$), 7,02 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0\text{Hz}$), 6,47 (1H, dd, $J = 2,4, 0,8\text{Hz}$), 5,08 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,37 (3H, s), 2,53 (3H, s).

20 Tiempo de retención de UPLC = 2,52 min.

Masa obs. = 455,14 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 339

2-[bencil-[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 339)

25 (1) A una solución de NMP (1 ml) que contenía 2-cloro-5-metiltiazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,486 mmol) sintetizado por el método descrito en el Ejemplo de referencia 15, se agregaron 2-fluorofenetilamina (0,0952 ml, 0,729

mmol) y diisopropiletilamina (0,168 ml, 0,972 mmol), y la mezcla se agitó a 160°C durante 10 minutos bajo radiación de microondas. A la solución de reacción se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La fracción orgánica se lavó con una solución saturada de sal y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente y lo similar se eliminó por destilación bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, para obtener 2-[2-(2-fluorofenil)etilamino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (63,2 mg, 42%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,23–7,02 (4H, m), 5,16 (1H, s), 4,35 (2H, c, J = 7,2Hz), 3,51–3,48 (4H, m), 2,98 (3H, c, J = 6,5Hz), 2,61 (3H, s), 1,37 (3H, t, J = 7,1Hz).

(2) Para 2-[2-(2-fluorofenil)etilamino]-5-metil-4-tiazolcarboxilato de metilo (56,0 mg, 0,190 mmol), se realizó un procedimiento similar al de los Ejemplos 1 (2) a (4), para obtener 2-[bencil-[2-(2-fluorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (10,6 mg, 13%).

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,44 (1H, s), 7,35–7,31 (3H, m), 7,24–7,19 (3H, m), 7,15–7,00 (3H, m), 4,52 (2H, s), 3,63 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,37 (3H, s), 2,96 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,64 (2H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,67 min.

Masa obs. = 448,14 (M+H)⁺

El compuesto del Ejemplo 340 fue sintetizado usando los reactivos correspondientes de acuerdo con el método del Ejemplo 339.

Ejemplo 340

2-[bencil-[2-(4-fluorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida (Síntesis de Compuesto número 340)

¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,85 (1H, s), 7,35–7,33 (2H, m), 7,27–7,26 (5H, m), 7,10 (2H, t, J = 8,8Hz), 4,67 (2H, s), 3,59 (2H, t, J = 7,3Hz), 3,33 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 7,3Hz), 2,54 (3H, s).

Tiempo de retención de UPLC = 2,66 min.

Masa obs. = 448,14 (M+H)⁺

5 Los compuestos de las siguientes tablas fueron sintetizados usando procedimientos similares a los de los Ejemplos 1 a 340, de acuerdo con cualquiera de los métodos de síntesis de los Esquemas A a G a través de protección usando un grupo protector apropiado y desprotección, si es necesario.

Fueron designados como Ejemplos 341 a 746.

10 Tabla 69

Ejemplo	Número del compuesto	Nombre del compuesto	Esquema de síntesis	MS exacta	MS obs. (M+H) ⁺	Tiempo de retención de LC (min)
341	341	2-[N-bencil-4-(trifluorometil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	469,07	470,11	2,66
342	342	2-[4-ciano-N-[(4-metoxifenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,14	2,29
343	343	2-[4-ciano-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	510,06	511,12	2,49
344	344	2-[4-ciano-N-(ciclohexilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	432,13	433,15	2,62
345	345	2-[4-ciano-N-(tetrahidropiran-2-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	434,11	435,13	2,24
346	346	2-[4-ciano-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	434,11	435,13	2,03
347	347	2-[4-ciano-N-[[cis-3-(hidroximetil)ciclohexil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,18	2,10
348	348	2-[N-[[cis-3-(hidroximetil)ciclohexil]metil]-4-(trifluorometil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	505,13	506,20	2,48
349	349	2-[4-ciano-N-[[cis-3-metoxiciclohexil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,18	2,29
350	350	2-[4-ciano-N-[(4-oxociclohexil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	446,11	447,14	2,00
351	351	2-[4-ciano-N-[(1-metil-4-piperidil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	447,14	448,18	1,51
352	352	2-[4-ciano-N-[[4-(dimetilamino)ciclohexil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	475,17	476,23	1,64
353	353	2-[4-ciano-N-[(cis-4-hidroxiciclohexil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,18	1,89
354	354	2-[4-ciano-N-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,12	1,98
355	355	2-[4-ciano-N-[[2-(hidroximetil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,14	2,01
356	356	2-[4-ciano-N-[[4-(hidroximetil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,14	1,92
357	357	2-[4-ciano-N-(2-metoxietil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-	A	394,08	395,11	1,98

carboxamida

Tabla 70

358	358	2-[4-ciano-N-(4-hidroxibutil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	408,09	409,12	1,80
359	359	2-[N-(3-benciloxipropil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	484,12	485,15	2,47
360	360	2-[4-ciano-N-(3-cianopropil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	403,08	404,12	1,94
361	361	2-[N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	468,07	469,11	2,23
362	362	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	440,10	441,13	2,40
363	363	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	452,10	453,06	2,43
364	364	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	480,05	480,99	2,42
365	365	2-[4-ciano-N-(cicloheptilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	446,14	447,10	2,73
366	366	2-[4-ciano-N-(ciclohexen-1-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	430,11	431,09	2,55
367	367	2-[N-(2-benciloxietil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	470,11	471,11	2,38
368	368	2-[4-ciano-N-(3-fenoxipropil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	470,11	471,07	2,46
369	369	2-[4-ciano-N-(4-fenoxibutil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	484,12	485,11	2,54
370	370	2-[4-ciano-N-[2-(ciclohexoxi)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,10	2,56
371	371	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-isobutilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	468,13	469,11	2,61
372	372	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(2,2,2-trifluoroetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	494,07	495,11	2,53
373	373	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-[2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	585,11	586,19	2,44
374	374	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-bencilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	502,11	503,09	2,59
375	375	N-(bencensulfonil)-2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	488,10	489,11	2,58

Tabla 71

376	376	2-[4-ciano-N-[2-(2-metoxifenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	470,11	471,07	2,49
377	377	2-(4-ciano-N-(3-metoxi-2-fenil-propil)anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	484,12	485,11	2,42
378	378	2-[N-(benzotiofen-7-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	482,05	483,03	2,42
379	379	2-[4-ciano-N-[2-(2-hidroxifenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,06	2,23
380	380	2-[4-ciano-N-(tiazol-4-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	433,03	434,01	1,94
381	381	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(3-piridilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	489,09	490,07	2,36
382	382	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(metilsulfonilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	504,06	505,04	2,30
383	383	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-[2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	537,11	538,17	2,24
384	384	2-[[2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-tiazol-4-carbonil]sulfamoil]acetato de etilo	A	498,10	499,10	2,45
385	385	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-[(E)-styril]sulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	514,11	515,16	2,69
386	386	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-[(3-clorofenil)metilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	536,07	537,17	2,69
387	387	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(3,3,3-trifluoropropilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	508,09	509,12	2,58
388	388	2-(4-ciano-N-[dideuterio-(2,3,4,5,6-pentadeuteriofenil)metil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	433,13	434,17	2,30
389	389	2-[N-(3H-bencimidazol-5-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	466,09	467,15	1,54
390	390	2-[4-ciano-N-(8-quinolilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	477,09	478,15	2,00
391	391	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(2-feniletilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	516,13	517,20	2,66
392	392	2-[4-ciano-N-(tiazol-2-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	433,03	434,05	1,96
393	393	2-[N-[(4-benciloxifenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	532,12	533,13	2,60

Tabla 72

394	394	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(1-metilimidazol-4-il)sulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	492,10	493,11	2,16
395	395	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(4-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	503,11	504,16	1,92
396	396	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(2-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	503,11	504,16	2,25
397	397	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	503,11	504,16	1,97
398	398	2-[N-bencil-3-(2-metoxietoxi)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	475,12	476,19	2,42
399	399	2-[4-ciano-N-[2-(3-metoxifenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	470,11	471,15	2,39
400	400	2-[4-ciano-N-[2-(4-metoxifenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	470,11	471,15	2,39
401	401	2-[4-ciano-N-[2-(3-hidroxifenil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,10	2,11
402	402	2-[4-ciano-N-(5-isoquinolilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	477,09	478,11	1,59
403	403	2-[4-ciano-N-(6-quinolilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	477,09	478,11	1,59
404	404	2-[4-ciano-N-(quinoxalin-6-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	478,09	479,11	1,95
405	405	2-[4-ciano-N-[(2-hidroxiciclopentil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	434,11	435,13	1,99
406	406	2-[4-ciano-N-[2-(2-hidroxiciclopentil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,14	2,09
407	407	2-[4-ciano-N-(2-ciclohexiletil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	446,14	447,10	2,78
408	408	2-[bencil(2-piridil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	402,08	403,12	2,45
409	409	2-[4-ciano-N-[2-[cis-2-hidroxiciclohexil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,14	2,27
410	410	2-[4-ciano-N-[2-[trans-2-hidroxiciclohexil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,14	2,26
411	411	2-[4-ciano-N-[[trans-2-hidroxiciclohexil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,14	2,14

Tabla 73

412	412	2-(4-ciano-N-[2-(ciclopropilamino)-2-oxo-etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	433,09	434,09	1,71
413	413	2-[4-ciano-N-[(2,4-diclorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	494,00	495,04	2,58
414	414	2-[N-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	562,06	563,10	2,62
415	415	2-[N-[[2,5-bis(trifluorometil)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	562,06	563,10	2,56
416	416	2-[4-ciano-N-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	512,06	513,08	2,48
417	417	2-[N-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	528,03	529,09	2,52
418	418	2-[4-ciano-N-[[2,3,6-trifluoro-5-metoxi-4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	578,05	579,10	2,55
419	419	2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometilsulfinil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	542,04	543,09	2,24
420	420	2-[4-ciano-N-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	528,05	529,13	2,52
421	421	2-[N-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	544,03	545,05	2,59
422	422	2-[bencil(4-piridil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	402,08	403,08	1,41
423	423	2-(4-ciano-N-[2-(ciclohexilamino)-2-oxo-etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	475,13	476,11	2,09
424	424	2-(4-ciano-N-[2-[ciclohexil(metil)amino]-2-oxo-etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	489,15	490,15	2,23
425	425	2-(N-(2-anilino-2-oxo-etil)-4-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	469,09	470,07	2,08
426	426	2-(4-ciano-N-[2-(N-metilanilino)-2-oxo-etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	483,10	484,11	2,16
427	427	2-[4-ciano-N-[(3-hidroxiciclohexil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,14	1,96

Tabla 74

428	428	2-(N-bencilanilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	401,09	402,12	2,51
429	429	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-(2-morfolinoetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	525,15	526,17	1,86
430	430	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-[2-(1-piperidil)etilsulfonil]tiazol-4-carboxamida	A	523,17	524,17	1,95
431	431	2-[4-ciano-N-[(3-metilsulfanilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	472,07	473,07	2,40
432	432	2-(4-ciano-N-(2-ciclohexil-2-oxo-etil)anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	460,12	461,06	2,25
433	433	2-[4-ciano-N-(3-fenilpropil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	454,11	455,06	2,11
434	434	2-(4-ciano-N-fenacil-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	454,08	455,02	2,04
435	435	2-[4-ciano-N-[(2-metiltiazol-5-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	447,05	448,06	1,83
436	436	2-[4-ciano-N-[2-[cis-3-hidroxiciclopentil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,14	2,00
437	437	2-[N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	484,04	485,07	2,31
438	438	2-(4-ciano-N-isohexil-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	420,13	421,17	2,60
439	439	2-[4-ciano-N-(3-metilbut-2-enil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	404,10	405,12	2,39
440	440	2-[4-ciano-N-(ciclobutilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	404,10	405,12	2,41
441	441	2-[4-ciano-N-[2-(1-naftil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	490,11	491,07	2,59
442	442	2-[4-ciano-N-[2-(3-hidroxiciclohexil)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,14	2,08
443	443	2-[4-ciano-N-(2-tetrahidropiran-2-iletal)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,14	2,35
444	444	2-(4-ciano-N-(3-metoxi-3-metil-butil)anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	436,12	437,13	2,27
445	445	2-[4-ciano-N-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	431,07	432,09	2,03

Tabla 75

446	446	2-(4-ciano-N-[(2S)-2-metilbutil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	406,11	407,16	2,47
447	447	2-[4-ciano-N-(norbornan-2-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	444,13	445,18	2,64
448	448	2-(N-but-3-enil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	390,08	391,11	2,26
449	449	2-[4-ciano-N-(2-isopropoxietil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	422,11	423,13	2,24
450	450	2-[4-ciano-N-[(3-(difluorometil)fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	476,08	477,07	2,31
451	451	2-[N-bencil-4-ciano-3-(trifluorometil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	494,07	495,12	2,46
452	452	2-[4-ciano-N-[(2-metilsulfanilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	472,07	473,11	2,43
453	453	2-[4-ciano-N-[2-[trans-3-fluorociclopentil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	450,12	451,14	2,40
454	454	2-[4-ciano-N-(indan-2-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	466,11	467,15	2,55
455	455	2-[4-ciano-N-[(2-metoxifenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,10	2,36
456	456	2-[4-ciano-N-[(2-isopropiltiazol-4-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	475,08	476,11	2,33
457	457	2-[4-ciano-N-[2-[trans-4-hidroxitetrahidrofurano-2-il]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	450,10	451,14	1,76
458	458	2-[4-ciano-N-(2-imidazol-1-iletal)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	430,09	431,05	1,27
459	459	2-[4-ciano-N-[2-[trans-3-hidroxiciclopentil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	448,12	449,14	1,99
460	460	2-[N-(1H-bencimidazol-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	466,09	467,11	1,51
461	461	2-[4-ciano-N-[(2-hidroxifenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	442,08	443,14	2,09
462	462	2-[bencil-(2-hidroxi-2-fenil-etil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	445,11	446,14	2,34
463	463	2-[bencil(fenacil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	443,10	444,10	2,41

Tabla 76

464	464	2-[4-ciano-N-[(4-metilbenzotiofen-3-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	496,07	497,12	2,55
465	465	2-[4-ciano-N-[[2-(fenoximetil)tiazol-4-il]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	539,08	540,13	2,44
466	466	2-[4-ciano-N-[(2-ciclopropiltiazol-5-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	473,06	474,07	2,04
467	467	2-(4-ciano-N-[(1S)-2-hidroxi-1-fenil-etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,06	2,11
468	468	2-(4-ciano-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,10	2,12
469	469	2-[(4-fluorofenil)metil]-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	488,06	489,07	2,42
470	470	2-[(4-clorofenil)metil]-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	504,03	505,04	2,55
471	471	5-metil-N-metilsulfonil-2-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]tiazol-4-carboxamida	A	554,05	555,10	2,61
472	472	2-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	536,06	537,13	2,44
473	473	2-[4-ciano-N-[[cis-3-hidroxicicloheptil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,14	2,08
474	474	2-[4-ciano-N-[[trans-3-hidroxicicloheptil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	462,14	463,10	2,17
475	475	2-[4-ciano-N-[2-[3-(dimetilamino)fenil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	483,14	484,03	1,71
476	476	2-[4-ciano-N-(2-trimetilsililetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	436,11	437,13	2,66
477	477	2-[4-ciano-N-[[dimetil(fenil)silil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	484,11	485,11	2,61
478	478	2-[4-ciano-N-(2,3-dihidrobenzofuran-5-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	468,09	469,11	2,27
479	479	2-[N-(benzofuran-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	466,08	467,11	2,40
480	480	2-[4-ciano-N-[2-[4-(dimetilamino)fenil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	483,14	484,07	1,67

Tabla 77

481	481	2-[4-ciano-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	447,14	448,06	1,50
482	482	2-[4-ciano-N-(2-norbornan-2-ilet)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	458,14	459,06	2,80
483	483	2-(4-ciano-N-[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	456,09	457,02	2,11
484	484	2-[4-ciano-N-[(3-hidroxiindan-5-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	482,11	483,03	2,08
485	485	2-[4-ciano-N-(3-ciclopentilpropil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	446,14	447,10	2,79
486	486	2-[4-ciano-N-[(4-hidroxicroman-6-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	498,10	499,04	2,02
487	487	2-(N-bencil-4-ciano-2-fluoro-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	444,07	444,98	2,34
488	488	2-[(4-clorofenil)metil]-[2-(3-piridil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	464,07	465,02	1,49
489	489	2-[4-ciano-N-(espiro[2,5]octan-6-ilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	458,14	459,10	2,71
490	490	2-[N-[(3-benciloxi-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	533,12	534,13	2,05
491	491	2-[4-ciano-N-[(6-metoxi-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	457,09	458,10	2,23
492	492	2-[4-ciano-N-[(3-hidroxi-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	443,07	444,10	1,45
493	493	2-[4-ciano-N-[(6-oxo-1H-piridin-2-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	443,07	444,10	1,60
494	494	2-[4-ciano-N-[[2-(4-fluorofenil)tiazol-5-il]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	527,06	528,08	2,38
495	495	2-[4-ciano-N-[[2-(2-fluorofenil)tiazol-5-il]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	527,06	528,12	2,36
496	496	2-[N-[(6-bromo-3-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	504,99	506,04	2,13
497	497	2-[N-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	483,05	484,11	2,25
498	498	2-[4-ciano-N-[[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	512,06	513,12	2,47

Tabla 78

499	499	2-[4-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	502,11	503,16	2,40
500	500	2-[4-ciano-N-[(4-(trifluorometoxi)fenil)metil]anilino]-5-metil-N-(4-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	587,09	588,14	2,13
501	501	2-[4-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-(4-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	521,10	522,20	1,92
502	502	2-[2-(4-clorofenil)etil]-[(6-metoxi-2-piridil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	494,08	495,11	2,70
503	503	2-[2-(4-clorofenil)etil]-[(4-cianofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	488,07	489,15	2,58
504	504	2-[2-(4-clorofenil)etil]-[(2-metiltiazol-4-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	484,05	485,11	2,47
505	505	2-[(6-metoxi-2-piridil)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	544,11	545,17	2,75
506	506	2-[(4-cianofenil)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	538,10	539,17	2,64
507	507	5-metil-N-metilsulfonil-2-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]tiazol-4-carboxamida	A	534,07	535,17	2,55
508	508	2-[2-(4-clorofenil)etil]-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	468,07	469,11	2,50
509	509	5-metil-2-[(5-metilisoxazol-3-il)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	518,09	519,08	2,57
510	510	2-[N-(croman-3-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	482,11	483,07	2,44
511	511	2-[4-ciano-N-[(5-(difluorometoxi)-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	493,07	494,08	2,15
512	512	2-[(5-cloro-2-piridil)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	548,06	549,09	2,72
513	513	2-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]etil]-[(2-metiltiazol-4-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	516,08	517,12	2,37
514	514	2-[4-ciano-N-[(5-(trifluorometil)-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	495,06	496,08	2,29

Tabla 79

515	515	2-[4-ciano-N-[(5-metoxi-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	457,09	458,10	1,78
516	516	2-[4-ciano-N-[(6-metoxipiridazin-3-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	458,08	459,10	1,89
517	517	2-[4-ciano-N-[(5-fluoro-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	445,07	446,10	2,07
518	518	2-[4-ciano-N-[(3-(difluorometoxi)-5-fluoro-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	510,06	511,12	2,37
519	519	2-[4-ciano-N-[(3-(difluorometoxi)-5-fluoro-fenil)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	568,11	569,18	2,47
520	520	2-[4-ciano-N-[(5-(difluorometoxi)-2-fluoro-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	510,06	511,12	2,35
521	521	2-[4-ciano-N-[(5-(difluorometoxi)-2-fluoro-fenil)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	568,11	569,22	2,45
522	522	2-[4-ciano-N-[(4-(difluorometoxi)-2-fluoro-fenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	510,06	511,08	2,38
523	523	2-[4-ciano-N-[(4-(difluorometoxi)-2-fluoro-fenil)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	568,11	569,18	2,48
524	524	2-[4-ciano-N-[(6-(difluorometoxi)-3-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	493,07	494,12	2,28
525	525	2-[4-ciano-N-[(6-(difluorometoxi)-3-piridil)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	551,11	552,18	2,38
526	526	2-[4-ciano-N-[(4-(difluorometoxi)-3-fluoro-fenil)metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	568,11	569,18	2,44
527	527	2-[4-ciano-N-[(3,5-difluoro-2-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	463,06	464,23	2,19
528	528	2-[N-[(4-bromo-3-cloro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	537,95	541,14 [Br]	2,49
529	529	2-[4-ciano-N-(3-isoquinolilmetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	477,09	478,28	1,83
530	530	2-[N-[(5-cloro-6-(trifluorometil)-3-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	529,03	530,05	2,39

Tabla 80

531	531	2-[N-[[5-cloro-6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	587,07	588,15	2,50
532	532	2-[4-ciano-N-[[5-metoxi-6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	583,12	584,23	2,37
533	533	2-[4-ciano-N-[[5-fluoro-6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	571,10	572,14	2,43
534	534	2-[4-ciano-N-[[3-ciano-4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	577,11	578,18	2,44
535	535	2-[N-[[5-bromo-3-fluoro-2-piridil]metil]-4-ciano-anilino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	581,02	584,11 [Br]	2,47
536	536	2-[N-[[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	526,03	527,09	2,42
537	537	2-[4-ciano-N-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	496,06	497,08	2,25
538	538	2-[4-ciano-N-[[2-(trifluorometil)-4-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	495,06	496,08	2,18
539	539	2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-(4-metoxibutilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	582,12	583,18	2,64
540	540	2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-N-[3-(2-metoxietoxi)propilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	A	612,13	613,23	2,57
541	541	2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-(3-morfolinopropilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	A	623,15	624,24	2,09
542	542	2-[2-(4-clorofenil)etil]-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	531,08	531,97	2,81
543	543	2-[2-(4-clorofenil)etil]-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	513,09	513,96	2,65
544	544	2-[2-(4-clorofenil)etil]-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	531,08	531,97	2,83

Tabla 81

545	545	2-[1,3-benzotiazol-6-ilmetil-[2-(4-clorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	504,07	504,96	2,42
546	546	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(2-metiltiazol-4-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	468,07	468,95	2,31
547	547	2-[2-(4-clorofenil)etil-[2-[trans-2-hidroxiciclohexil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	483,16	484,07	2,50
548	548	2-[(4-clorofenil)metil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	472,10	473,11	2,46
549	549	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(5-cloro-2-piridil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	482,06	483,07	2,50
550	550	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(4-fluorofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	465,09	466,10	2,64
551	551	2-[2-(4-clorofenil)etil-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	516,08	517,12	2,51
552	552	2-[2-(4-cianofenil)etil-[(4-fluorofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	456,13	457,14	2,33
553	553	2-[2-(4-cianofenil)etil-[(4-(difluorometoxi)fenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	504,13	505,18	2,35
554	554	2-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)metil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	490,09	491,11	2,47
555	555	2-[2-(4-cianofenil)etil-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	507,12	508,16	2,21
556	556	2-[2-(4-cianofenil)etil-[(4-fluorofenil)metil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-oxazol-4-carboxamida	A	514,17	515,20	2,44
557	557	2-[2-(4-cianofenil)etil-[(4-(difluorometoxi)fenil)metil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-oxazol-4-carboxamida	A	562,17	563,22	2,45
558	558	2-[(2-cloro-4-fluoro-fenil)metil-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-oxazol-4-carboxamida	A	548,13	549,21	2,57

Tabla 82

559	559	2-[2-(4-cianofenil)etil]-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-oxazol-4-carboxamida	A	565,16	566,22	2,32
560	560	2-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	529,12	530,21	2,49
561	561	2-[(5-cloro-2-piridil)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	A	532,08	533,13	2,58
562	562	5-metil-N-metilsulfonil-2-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]oxazol-4-carboxamida	A	566,11	567,18	2,58
563	563	2-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-oxazol-4-carboxamida	A	587,17	588,27	2,58
564	564	2-[(5-cloro-2-piridil)metil]-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-oxazol-4-carboxamida	A	590,12	591,23	2,67
565	565	N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-2-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]amino]oxazol-4-carboxamida	A	624,15	625,24	2,67
566	566	2-[4-ciano-N-[[4-(2-metoxietoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	500,12	501,16	2,23
567	567	2-[4-ciano-N-[[4-(3-piridilmetoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	533,12	534,21	1,76
568	568	2-[4-ciano-N-[[4-(2-piridilmetoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	533,12	534,17	1,82
569	569	2-[4-ciano-N-[[4-(2-hidroxietoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	486,10	487,15	1,95
570	570	2-[4-ciano-N-[[4-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	527,13	528,21	1,97
571	571	2-[4-ciano-N-[[4-(4-piridilmetoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	533,12	534,21	1,74
572	572	2-[4-ciano-N-[[4-(2-morfolinoetoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	555,16	556,26	1,70
573	573	2-[4-ciano-N-[[4-(2-morfolino-2-oxo-etoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	569,14	570,22	1,96

Tabla 83

574	574	2-[4-ciano-N-[[4-[2-(metilamino)-2-oxo-etoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	513,11	514,12	1,92
575	575	2-[4-ciano-N-[[4-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	553,15	554,22	2,03
576	576	2-[4-ciano-N-[[4-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	540,15	541,21	2,37
577	577	2-[4-ciano-N-[[4-(2,2-difluoroetoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	506,09	507,12	2,33
578	578	2-[4-ciano-N-[[4-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	567,16	568,26	2,09
579	579	2-[4-ciano-N-[[4-(3-hidroxi)propoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	500,12	501,16	2,03
580	580	2-[4-ciano-N-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	524,08	525,13	2,44
581	581	2-[4-ciano-N-[[4-(ciclopentoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	510,14	511,16	2,69
582	582	2-[4-ciano-N-[[4-(3-metoxipropoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	514,13	515,16	2,36
583	583	2-[4-ciano-N-[[4-[(1R)-2-metoxi-1-metil-etoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	514,13	515,16	2,35
584	584	2-[4-ciano-N-[[4-[(1S)-2-metoxi-1-metil-etoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	514,13	515,20	2,35
585	585	2-[4-ciano-N-[(3-isopropoxifenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	484,12	485,15	2,48
586	586	2-[4-ciano-N-[(3-isobutoxifenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	498,14	499,16	2,65
587	587	2-[4-ciano-N-[[3-(2-hidroxi)etoxi]fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	486,10	487,11	1,97
588	588	2-[4-ciano-N-[(4-ciclopropilfenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	466,11	467,03	2,53
589	589	2-[4-ciano-N-[[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	509,12	510,16	2,04

Tabla 84

590	590	2-[4-ciano-N-[[4-(2-fluorofenil)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	520,10	521,04	2,60
591	591	2-[4-ciano-N-[[6-(2-fluorofenil)-3-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	521,10	522,16	2,07
592	592	2-[4-ciano-N-[[6-(4-fluorofenil)-3-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	521,10	522,16	2,06
593	593	2-[4-ciano-N-[[6-(ciclopropil-3-piridil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	467,11	468,15	1,55
594	594	2-[4-ciano-N-[[5-(2-fluorofenil)-2-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	521,10	522,16	2,23
595	595	2-[4-ciano-N-[[5-(4-fluorofenil)-2-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	521,10	522,16	2,18
596	596	2-[4-ciano-N-[[6-(5-fluoro-2-piridil)-3-piridil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	A	522,09	523,09	2,02
597	597	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	412,07	413,12	2,12
598	598	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	410,11	411,06	2,16
599	599	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-etil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	440,10	441,13	2,43
600	600	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-isopropil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	454,11	455,14	2,53
601	601	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-N-metilsulfonil-5-fenil-tiazol-4-carboxamida	C	488,10	489,15	2,52
602	602	2-[bencil-(5-ciano-2-piridil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	427,08	428,09	2,29
603	603	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-bromo-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	489,98	492,99 [Br]	2,33
604	604	2-[bencil-(6-ciano-3-piridil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	427,08	428,13	2,12
605	605	2-[N-bencil-3-(2-hidroxietil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	445,11	446,18	2,12
606	606	2-[N-bencil-2-(hidroximetil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	431,10	432,13	2,15
607	607	2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	494,09	495,00	2,41

Tabla 85

608	608	2-[4-ciano-N-[(3,4-diclorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	478,03	478,99	2,43
609	609	2-[N-(benzotiofen-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-bromo-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	545,95	548,89 [Br]	2,51
610	610	2-[4-ciano-N-[(4-fluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	428,10	429,05	2,18
611	611	2-[N-[(3-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	444,07	444,98	2,29
612	612	2-[4-ciano-N-[(3-fluorofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	428,10	429,05	2,18
613	613	2-[4-ciano-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	494,09	495,00	2,38
614	614	2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	476,10	476,99	2,24
615	615	2-[4-ciano-N-[(4-cianofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	435,10	436,01	2,01
616	616	2-[N-(1,3-benzotiazol-6-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	467,07	467,99	1,93
617	617	2-[4-ciano-N-[(3-cianofenil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	435,10	436,01	2,02
618	618	2-[N-(benzotiofen-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	466,08	466,99	2,36
619	619	2-[4-ciano-N-[(2-metiltiazol-4-il)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	431,07	431,97	1,87
620	620	2-[bencil-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	454,09	454,98	2,30
621	621	2-[4-ciano-N-[(4,4-difluorociclohexil)metil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	452,13	453,06	2,25
622	622	2-[4-ciano-N-(2-ciclopentiletil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	416,15	417,08	2,55
623	623	2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	458,08	458,98	2,44
624	624	2-[4-ciano-N-[2-[trans-2-hidroxiciclohexil]etil]anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	446,16	447,14	2,05
625	625	2-[4-ciano-N-(2-feniletil)anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	424,12	425,13	2,26

Tabla 86

626	626	2-[N-(benzotiofen-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	480,09	481,07	2,44
627	627	2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-etilsulfonil-5-metil-oxazol-4-carboxamida	C	458,08	459,10	2,42
628	628	2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-oxazol-4-carboxamida	C	470,08	471,11	2,42
629	629	2-[4-ciano-N-[2-[trans-2-hidroxiciclohexil]etil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	460,18	461,18	2,21
630	630	2-[N-(1,3-benzotiazol-2-ilmetil)-4-ciano-anilino]-5-metil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	467,07	468,11	2,11
631	631	2-[N-[(3-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	458,08	459,06	2,40
632	632	2-[4-ciano-N-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	508,10	509,12	2,50
633	633	2-[4-ciano-N-[(3,4-diclorofenil)metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	492,04	493,07	2,53
634	634	2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	490,11	491,11	2,33
635	635	2-[4-ciano-N-[[5-(difluorometoxi)-2-piridil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	491,11	492,11	2,14
636	636	2-[N-[(5-bromo-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	503,03	504,04	2,24
637	637	2-[4-ciano-N-[[2-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	490,11	491,11	2,34
638	638	2-[4-ciano-N-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	493,10	494,12	2,27
639	639	2-[4-ciano-N-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	493,10	494,12	2,22
640	640	5-bromo-2-[4-ciano-N-[(5-fluoro-2-piridil)metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	508,96	512,00 [Br]	2,12
641	641	5-bromo-2-[N-[(5-cloro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	524,93	528,01 [Br]	2,26
642	642	5-bromo-2-[N-[(5-bromo-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	568,88	571,94 [Br]	2,29

Tabla 87

643	643	5-bromo-2-[4-ciano-N-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	558,96	562,02 [Br]	2,33
644	644	5-bromo-2-[(5-cloro-2-piridil)metil]-[6-(trifluorometil)-3-piridil]amino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	568,92	571,98 [Br]	2,41
645	645	5-bromo-2-[4-ciano-N-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	558,96	560,02	2,26
646	646	2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	470,08	471,11	2,43
647	647	2-[4-ciano-N-[(3,4-diclorofenil)metil]anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	504,04	505,04	2,53
648	648	2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	502,11	503,12	2,33
649	649	2-[4-ciano-N-[[5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	505,10	506,12	2,28
650	650	2-[N-[(4-bromo-3-cloro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	535,99	539,05 [Br]	2,55
651	651	2-[N-[(4-cloro-3-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	476,07	477,11	2,44
652	652	2-[N-[(4-bromo-3-fluoro-fenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	520,02	521,04	2,46
653	653	2-[N-[(4-bromofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	502,03	505,04 [Br]	2,46
654	654	2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-fenil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	508,10	509,12	2,33
655	655	2-[4-ciano-N-[[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	510,10	511,12	2,47
656	656	2-[4-ciano-N-[[3-(difluorometoxi)-5-fluoro-fenil]metil]anilino]-5-etil-N-metilsulfonil-oxazol-4-carboxamida	C	508,10	509,12	2,36
657	657	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-cloro-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	446,03	447,02	2,31
658	658	2-[N-[(5-cloro-2-piridil)metil]-4-ciano-anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	487,05	488,07	2,35

Tabla 88

659	659	2-[4-ciano-N-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	521,08	522,13	2,35
660	660	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	452,10	453,10	2,43
661	661	2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	486,06	487,07	2,55
662	662	2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-ciclopropil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	C	518,09	519,12	2,45
663	663	2-[4-ciano-N-[[6-(trifluorometil)-3-piridil]metil]anilino]-5-ciclopropil-N-(3-metoxipropilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	C	579,12	580,22	2,46
664	664	2-(N-bencil-4-ciano-anilino)-5-ciclopropil-N-(3-metoxipropilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	C	510,14	511,16	2,53
665	665	2-[N-[(4-clorofenil)metil]-4-ciano-anilino]-5-ciclopropil-N-(3-metoxipropilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	C	544,10	545,17	2,65
666	666	2-[4-ciano-N-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]anilino]-5-ciclopropil-N-(3-metoxipropilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	C	576,13	577,22	2,54
667	667	2-(4-ciano-2-fluoro-N-[(1R)-2-hidroxi-1-fenil-etil]anilino)-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	D	474,08	475,15	2,30
668	668	2-[bencil(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	421,15	422,17	2,95
669	669	2-[bencil(ciclopentil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	393,12	394,15	2,66
670	670	2-[bencil(ciclohexil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	407,13	408,12	2,79
671	671	2-[bencil-[2-(3-clorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	463,08	464,10	2,78
672	672	2-[bencil-[2-(3-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	454,11	455,14	2,48
673	673	2-[bencil(2-fenilpropil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	443,13	444,38	2,75
674	674	2-[bencil-(1-metil-2-fenil-etil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	443,13	444,18	2,73
675	675	2-[bencil-[(6-cianobenzotiofen-3-il)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	496,07	497,12	2,52

Tabla 89

676	676	2-[bencil-[[6-(trifluorometil)benzotiofen-3-il]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	539,06	540,17	2,85
677	677	2-[(4-clorofenil)metil-[[6-(trifluorometil)benzotiofen-3-il]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	E	573,02	574,09	2,94
678	678	2-[bencil-[2-(4-metoxifenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	459,13	460,14	2,63
679	679	2-[bencil-[2-(triazol-2-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	420,10	421,09	1,94
680	680	2-[bencil-[2-(1,2,4-triazol-1-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	420,10	421,01	1,81
681	681	2-[bencil-[2-(3-metilpirazol-1-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	433,12	434,05	2,13
682	682	2-[bencil-[2-(5-metilpirazol-1-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	433,12	434,05	2,15
683	683	2-[bencil(2-ciclopentiletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	421,15	422,09	2,97
684	684	2-[bencil-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	513,10	514,28	2,85
685	685	2-[bencil-[2-(3-fluorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	447,11	448,06	2,67
686	686	2-[bencil(3,3-dimetilbutil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	409,15	410,08	2,88
687	687	2-[bencil(2-ciclopropiletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	393,12	394,03	2,66
688	688	2-[bencil(2-pirazol-1-iletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	419,11	420,05	2,13
689	689	2-[bencil-[2-(3,5-dimetilpirazol-1-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	447,14	448,06	1,99
690	690	2-[bencil(2-quinoxalin-6-iletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	481,12	482,07	2,27
691	691	2-[bencil-[2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	448,12	449,06	2,32
692	692	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(4-clorofenil)metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	497,04	497,96	2,91
693	693	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(4-clorofenil)metil]amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	511,06	511,96	2,99

Tabla 90

694	694	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(4-clorofenil)metil]amino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	523,06	523,97	3,01
695	695	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(4-clorofenil)metil]amino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	574,07	575,02	2,52
696	696	2-[2-(4-clorofenil)etil-[(4-clorofenil)metil]amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	551,01	551,98	2,66
697	697	2-[2-(4-clorofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	469,13	470,07	3,14
698	698	2-[2-(4-clorofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	483,14	484,07	3,22
699	699	2-[2-(4-clorofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	546,15	547,09	2,68
700	700	2-[2-(4-clorofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	523,10	524,05	2,65
701	701	2-[2-(4-clorofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	561,08	562,02	3,01
702	702	2-[2-(4-clorofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	573,08	574,02	3,03
703	703	2-[2-(4-clorofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	624,09	625,04	2,58
704	704	2-[2-(4-clorofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	601,03	601,99	2,74
705	705	2-[bencil-[2-(4-piperidil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	436,16	437,09	1,67
706	706	2-[bencil-[2-(2-metiltiazol-4-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	450,09	451,02	2,10
707	707	2-[2-(benzofuran-3-il)etil-bencil-amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	469,11	470,03	2,72
708	708	2-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil-bencil-amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	473,11	474,03	2,59
709	709	2-[bencil-[2-(4-cloropirazol-1-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	453,07	453,98	2,36

Tabla 91

710	710	2-[bencil-[2-(3,4-diclorofenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	497,04	497,96	2,89
711	711	2-[bencil(3,3,3-trifluoropropil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	421,07	422,01	2,47
712	712	2-[bencil(3,4-dihidroxitil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	413,11	414,00	1,72
713	713	2-[(4-clorofenil)etil]-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	502,09	503,12	2,66
714	714	2-[(4-clorofenil)etil]-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	514,09	515,12	2,68
715	715	2-[(4-clorofenil)etil]-[2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	542,05	543,09	2,37
716	716	2-[2-(4-cianofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	460,16	461,18	2,81
717	717	2-[2-(4-cianofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	474,18	475,19	2,90
718	718	2-[2-(4-cianofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	486,18	487,19	2,92
719	719	2-[2-(4-cianofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	514,13	515,16	2,36
720	720	2-[2-(4-cianofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-N-[(3-fluorofenil)metilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	554,18	555,21	3,04
721	721	2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	564,11	565,17	2,73
722	722	2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	592,07	593,10	2,47
723	723	2-[(4-clorofenil)etil-(2-ciclohexiletil)amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	523,10	524,16	2,80
724	724	2-[2-ciclohexiletil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-(trifluorometilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	573,12	574,13	2,86

Tabla 92

725	725	2-[2-(4-cianofenil)etil-(ciclohexilmetil)amino]-5-metil-N-(3-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	537,19	538,25	2,37
726	726	2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	552,11	553,17	2,70
727	727	2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-[(3-fluorofenil)metilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	632,12	633,14	2,86
728	728	2-[(4-clorofenil)metil-(2-ciclohexiletil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	469,13	470,15	3,17
729	729	2-[(4-clorofenil)metil-(2-ciclohexiletil)amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	483,14	484,15	3,24
730	730	2-[(4-clorofenil)metil-(2-ciclohexiletil)amino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	495,14	496,15	3,26
731	731	2-[(4-clorofenil)metil-(2-ciclohexiletil)amino]-N-[(3-fluorofenil)metilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	563,15	564,17	3,33
732	732	2-[2-ciclohexiletil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	519,15	520,16	3,18
733	733	2-[2-ciclohexiletil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-etilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	533,16	534,21	3,25
734	734	2-[2-ciclohexiletil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-ciclopropilsulfonil-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	545,16	546,21	3,26
735	735	2-[2-ciclohexiletil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-[(3-fluorofenil)metilsulfonil]-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	613,17	614,22	3,33
736	736	2-[(4-clorofenil)metil-2-(4-cianopirazol-1-il)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	478,06	479,07	2,28
737	737	2-[bencil-2-(4-carbamoilfenil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	472,12	473,19	2,02
738	738	2-[bencil-2-[4-(metilcarbamoil)fenil]etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	486,14	487,15	2,10
739	739	2-[(4-clorofenil)metil-2-(4-cianofenil)etil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	546,12	547,17	2,67

Tabla 93

740	740	2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-N-(3-metoxipropilsulfonil)-5-metil-tiazol-4-carboxamida	F	596,14	597,22	2,72
741	741	2-[[4-clorofenil]metil-2-(4-cianofenil)etil]amino]-5-metil-N-(4-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	565,10	566,17	2,16
742	742	2-[2-(4-cianofenil)etil-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]amino]-5-metil-N-(4-piridilmetilsulfonil)tiazol-4-carboxamida	F	615,12	616,18	2,25
743	743	2-[bencil-2-(4-piridil)etil]amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	F	430,11	431,09	1,61
744	744	2-[bencil(quinoxalin-6-il)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	G	453,09	454,14	2,13
745	745	2-[bencil(3-isoquinolil)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	G	452,10	453,10	2,72
746	746	2-[bencil-(1-metilindol-6-il)amino]-5-metil-N-metilsulfonil-tiazol-4-carboxamida	G	454,11	455,10	2,57

Ejemplo 747

5 Evaluación de la afinidad de un receptor de andrógeno

Para examinar la interacción de un compuesto con un receptor de andrógeno, se realizó una evaluación de acuerdo con el siguiente procedimiento empleando el Kit de Ensayo de Competidor de Receptor de Andrógeno PolarScreen™, Red (Invitrogen). A 2 pocillos, cada uno de una placa negra de 384 pocillos, se añadieron 5 µl de la solución de compuesto. A cada pocillo se añadieron 5 µl de Complejo 2xAR-LBD/Fluoromone AL Red, contenido en el kit y se hizo reaccionar a las muestras a 22°C durante 5 horas. Cinco horas después de la reacción, se midió la polarización de fluorescencia y se evaluó la afinidad. Se determinó la afinidad del compuesto haciendo la comparación con la tasa de unión de 1 µM de dihidrotestosterona (DHT), y se cuantificó el valor logarítmico (pEC₅₀) del valor recíproco de la concentración efectiva del compuesto que es igual al 50% de la tasa de unión, aplicando un cálculo de bondad de ajuste de 4 parámetros. Los resultados están indicados en las siguientes Tablas.

Tabla 94

Número de compuesto	Afinidad de AR (pEC50)
1	7,2
2	7,0
3	7,2
4	7,6
5	7,0
6	6,7
7	7,5
8	<5,7
9	7,0
10	6,9
11	7,6
12	6,5
13	7,3
14	7,1
15	7,2
16	7,6
17	7,6
18	7,6
19	6,8
20	7,2
21	5,8
22	6,3
23	7,2
24	7,7
25	7,6
26	7,2
27	<5,7
28	6,0
29	<5,7
30	<5,7
31	7,0
32	<5,7
33	<5,7
34	7,2
35	<5,7

36	5,9
37	7,3
38	<5,7
39	6,6
40	6,0
41	7,5
42	<5,7
43	<5,7
44	<5,7
45	6,8
46	7,5
47	<5,7
48	6,4
49	<5,7
50	7,1
51	7,3
52	6,4
53	<5,7
54	6,4
55	<5,7
56	7,2
57	7,5
58	<5,7
59	7,5
60	<5,7
61	6,3
62	5,8
63	<5,7
64	6,6
65	6,9
66	7,1
67	<5,7
68	7,3
69	7,6
70	7,5
71	<5,7
72	<5,7

73	<5,7
74	<5,7
75	7,5
76	7,3
77	7,3
78	7,6
79	7,8
80	6,5
81	6,8
82	7,1
83	6,9
84	<5,7
85	6,7
86	6,6
87	6,8
88	6,5
89	6,3
90	6,4
91	7,0
92	6,8
93	6,2
94	7,4
95	6,6
96	7,1
97	7,3
98	7,4
99	7,2
100	7,5
101	6,2
102	7,1
103	6,8
104	7,3
105	6,9
106	7,1
107	7,3
108	7,0
109	7,0

Tabla 95

110	7,2
111	7,3
112	7,5
113	7,6
114	6,9
115	7,5
116	7,5
117	7,6
118	7,3
119	5,7
120	<5,7
121	7,6
122	7,6
123	7,3
124	7,2
125	7,5
126	7,2
127	7,5
128	7,4
129	7,4
130	<5,7
131	6,6
132	6,5
133	6,8
134	<5,7
135	<5,7
136	<5,7
137	<5,7
138	7,0
139	7,1
140	7,0
141	7,3
142	6,2
143	7,6
144	7,6
145	7,3
146	7,3
147	<5,7

148	7,6
149	6,8
150	7,1
151	<5,7
152	6,7
153	7,0
154	6,7
155	7,5
156	7,4
157	7,5
158	7,0
159	7,2
160	7,0
161	6,9
162	6,8
163	6,7
164	6,6
165	7,3
166	7,6
167	7,6
168	7,0
169	6,7
170	7,2
171	6,9
172	7,5
173	7,6
174	7,0
175	7,1
176	7,2
177	7,1
178	7,4
179	6,3
180	6,6
181	7,5
182	6,2
183	7,2
184	6,3
185	7,4

186	6,7
187	7,2
188	6,5
189	7,5
190	7,8
191	7,5
192	7,2
193	7,5
194	7,2
195	6,8
196	6,2
197	5,9
198	7,4
199	7,4
200	7,6
201	7,4
202	7,5
203	6,5
204	<5,7
205	<5,7
206	<5,7
207	<5,7
208	<5,7
209	<5,7
210	<5,7
211	<5,7
212	<5,7
213	<5,7
214	<5,7
215	7,3
216	7,2
217	7,3
218	6,6
219	7,2
220	7,4
221	7,4
222	6,7
223	6,4

Tabla 96

224	5,9
225	<5,7
226	<5,7
227	<5,7
228	<5,7
229	<5,7
230	6,9
231	<5,7
232	6,7
233	<5,7
234	<5,7
235	<5,7
236	<5,7
237	6,2
238	<5,7
239	<5,7
240	7,1
241	6,5
242	7,2
243	7,3
244	7,2
245	7,1
246	7,4
247	7,5
248	7,5
249	7,0
250	7,2
251	7,4
252	7,5
253	7,5
254	7,4
255	7,3
256	7,3
257	7,0
258	7,2
259	7,1
260	7,4
261	5,9

262	7,3
263	7,2
264	6,8
265	7,3
266	7,5
267	7,6
268	7,3
269	7,6
270	7,1
271	7,1
272	7,5
273	7,5
274	7,4
275	7,2
276	7,3
277	7,2
278	6,1
279	7,5
280	7,3
281	6,4
282	7,4
283	6,7
284	6,9
285	7,3
286	6,3
287	<5,7
288	<5,7
289	<5,7
290	<5,7
291	<5,7
292	<5,7
293	<5,7
294	7,0
295	<5,7
296	<5,7
297	6,3
298	7,0
299	7,5

300	6,4
301	7,3
302	5,9
303	6,9
304	<5,7
305	<5,7
306	7,5
307	<5,7
308	7,1
309	<5,7
310	6,7
311	<5,7
312	6,2
313	6,8
314	<5,7
315	7,1
316	<5,7
317	6,3
318	<5,7
319	<5,7
320	6,2
321	7,7
322	7,2
323	7,6
324	7,7
325	7,5
326	6,2
327	<5,7
328	<5,7
329	6,9
330	6,6
331	<5,7
332	6,4
333	7,6
334	<5,7
335	6,2
336	<5,7
337	<5,7

Tabla 97

338	<5,7
339	7,4
340	7,0
341	7,2
342	7,2
343	7,5
344	7,4
345	<5,7
346	<5,7
347	5,9
348	5,9
349	6,3
350	<5,7
351	<5,7
352	<5,7
353	<5,7
354	<5,7
355	6,3
356	6,2
357	<5,7
358	<5,7
359	6,9
360	<5,7
361	7,4
362	7,2
363	7,2
364	7,5
365	7,6
366	7,4
367	6,8
368	7,0
369	7,1
370	7,1
371	6,7
372	7,5
373	<5,7
374	7,4
375	<5,7

376	7,0
377	<5,7
378	7,6
379	7,6
380	6,1
381	6,1
382	7,1
383	<5,7
384	7,4
385	6,1
386	6,9
387	7,2
388	7,3
389	5,8
390	6,9
391	7,1
392	<5,7
393	7,5
394	<5,7
395	7,0
396	6,5
397	7,2
398	<5,7
399	6,6
400	6,2
401	6,8
402	6,0
403	6,6
404	6,0
405	<5,7
406	6,1
407	7,3
408	<5,7
409	6,6
410	6,8
411	6,1
412	<5,7
413	7,6

414	6,3
415	<5,7
416	7,6
417	6,5
418	7,3
419	7,2
420	7,7
421	7,7
422	5,9
423	<5,7
424	<5,7
425	5,9
426	<5,7
427	<5,7
428	<5,7
429	<5,7
430	<5,7
431	7,7
432	<5,7
433	<5,7
434	<5,7
435	6,2
436	6,3
437	7,3
438	7,6
439	7,3
440	6,3
441	6,6
442	6,5
443	6,7
444	5,9
445	6,2
446	6,5
447	7,3
448	5,9
449	6,4
450	7,5
451	7,6

Tabla 98

452	7,3
453	6,6
454	7,3
455	7,0
456	7,3
457	<5,7
458	<5,7
459	5,9
460	5,9
461	7,0
462	5,9
463	6,5
464	7,2
465	7,6
466	7,0
467	<5,7
468	<5,7
469	6,8
470	6,9
471	7,0
472	6,9
473	6,2
474	6,1
475	6,1
476	6,7
477	<5,7
478	7,2
479	7,2
480	<5,7
481	<5,7
482	7,3
483	<5,7
484	6,8
485	7,7
486	6,6
487	7,1
488	<5,7
489	7,1

490	<5,7
491	7,0
492	6,1
493	<5,7
494	7,5
495	7,4
496	6,9
497	6,9
498	7,5
499	7,4
500	7,7
501	7,4
502	7,4
503	7,5
504	7,2
505	7,4
506	7,6
507	7,4
508	6,5
509	6,7
510	6,9
511	6,8
512	7,0
513	6,7
514	6,9
515	6,1
516	<5,7
517	6,5
518	7,6
519	7,6
520	7,6
521	7,5
522	7,6
523	7,5
524	7,4
525	7,3
526	7,4
527	6,3

528	<5,7
529	6,4
530	7,3
531	7,0
532	6,7
533	6,8
534	7,0
535	6,9
536	7,7
537	6,5
538	6,4
539	7,8
540	6,5
541	<5,7
542	7,1
543	7,3
544	7,4
545	7,4
546	6,7
547	6,5
548	7,6
549	7,2
550	7,2
551	7,4
552	7,1
553	7,5
554	7,4
555	6,5
556	7,0
557	7,4
558	7,2
559	6,5
560	7,3
561	7,4
562	7,4
563	7,1
564	6,8
565	7,2

Tabla 99

566	6,7
567	7,0
568	6,8
569	6,2
570	5,9
571	6,8
572	5,8
573	5,9
574	<5,7
575	6,4
576	7,2
577	7,2
578	6,1
579	6,7
580	7,6
581	7,6
582	7,4
583	7,4
584	7,1
585	7,1
586	7,1
587	6,3
588	7,5
589	6,0
590	7,5
591	6,8
592	7,0
593	6,6
594	7,1
595	7,0
596	6,5
597	6,4
598	6,6
599	7,2
600	7,0
601	<5,7
602	6,3
603	7,3

604	<5,7
605	<5,7
606	<5,7
607	7,4
608	7,5
609	7,5
610	7,0
611	7,1
612	6,9
613	7,6
614	6,7
615	6,4
616	6,6
617	6,6
618	7,7
619	<5,7
620	6,2
621	<5,7
622	7,1
623	7,5
624	6,1
625	6,6
626	7,8
627	7,3
628	6,7
629	6,5
630	6,8
631	7,4
632	7,4
633	7,5
634	7,4
635	6,4
636	6,4
637	6,8
638	6,7
639	6,6
640	6,4
641	6,9

642	7,1
643	7,1
644	6,7
645	7,2
646	7,4
647	7,6
648	7,3
649	6,2
650	7,5
651	7,4
652	7,6
653	7,3
654	7,4
655	7,4
656	7,7
657	7,5
658	7,0
659	6,9
660	7,1
661	7,8
662	7,7
663	6,6
664	6,8
665	7,7
666	7,4
667	<5,7
668	<5,7
669	6,2
670	<5,7
671	7,3
672	6,6
673	5,7
674	<5,7
675	<5,7
676	<5,7
677	<5,7
678	7,3
679	<5,7

Tabla 100

680	<5,7	703	7,5	726	7,5
681	<5,7	704	6,5	727	6,7
682	<5,7	705	<5,7	728	7,4
683	7,0	706	<5,7	729	6,9
684	7,4	707	<5,7	730	5,7
685	7,3	708	7,1	731	6,3
686	<5,7	709	6,7	732	7,0
687	<5,7	710	7,3	733	6,7
688	<5,7	711	<5,7	734	6,0
689	<5,7	712	<5,7	735	6,0
690	6,0	713	7,5	736	6,7
691	<5,7	714	7,1	737	<5,7
692	7,7	715	6,9	738	6,3
693	7,5	716	6,2	739	7,5
694	7,2	717	6,0	740	7,6
695	7,6	718	<5,7	741	7,6
696	6,7	719	<5,7	742	7,6
697	6,6	720	<5,7	743	6,2
698	6,1	721	6,8	744	6,5
699	7,2	722	6,6	745	<5,7
700	<5,7	723	6,3	746	<5,7
701	7,2	724	6,3		
702	6,7	725	7,0		

Ejemplo 748

- 5 Ensayo de informantes de una secuencia de respuesta a receptor de andrógeno

Para examinar la actividad agonista de los compuestos por el andrógeno, se llevó a cabo un ensayo de informante usando una secuencia de respuesta al receptor de andrógeno.

- 10 Usando Lipofectamina 2000 (Invitrogen), se transfectó transitoriamente una mezcla de plásmidos (pGL4–ARE (200 ng/pocillo), pcDNA3–hAR (20 ng/pocillo), pRL–TK (Promega) (150 ng/pocillo)) en células HEK293. El contenido de (la mezcla de) plásmidos es la siguiente:

- 15 pGL4–ARE es un plásmido informante que contiene secuencia de luciferasa de luciérnaga bajo el control de la secuencia de respuesta al receptor

de andrógeno; pcDNA3–hAR es un plásmido que contiene secuencia de longitud completa de receptor de andrógeno humano, bajo el control constante del promotor de CMV; pRL–TK es un plásmido que contiene secuencia de luciferasa de Renilla, bajo el control de timidina quinasa del virus herpes simplex y se usa como estándar interno para las evaluaciones de eficacia de la transfección y toxicidad del compuesto.

Después de la incubación de Lipofectamina 2000 y la mezcla de plásmidos en Opti–MEM durante 20 minutos, la mezcla se combinó con una suspensión celular preparada con Opti–MEM de manera similar, y la suspensión celular se dispuso en una placa de 96 pocillos a razón de 20000 células/pocillo. La transfección se llevó a cabo incubando las placas en condiciones de 5% de CO₂ a 37°C durante 3 horas. Tres horas después de la transfección, el medio de cultivo fue eliminado y se agregó una solución de compuesto preparada con DMEM suplementado con 5% de FBS y tratada con carbón, y la mezcla se incubó en condiciones de 5% CO₂ a 37°C durante 24 horas. Luego de la incubación con el compuesto, se midieron las actividades de la luciferasa con un luminómetro, usando el Sistema de Ensayo de Luciferasa Dual–Glo™ (Promega). La medición de las actividades de luciferasa se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo recomendado por Promega. La actividad del compuesto se determinó comparando con la actividad de 100 nM de DHT y se cuantificó el valor logarítmico (pEC₅₀) del valor recíproco de la concentración efectiva del compuesto que es igual al 50% del valor de la actividad, mediante la aplicación de un cálculo de bondad de ajuste de 4 parámetros. Los resultados están indicados en las siguientes

Tablas.

Tabla 101

Compuesto número	Actividad de transcripción de AR (pEC50)				
1	7,1	54	5,8	107	7,5
2	7,0	56	5,2	108	6,3
3	6,9	57	6,5	109	6,7
4	7,2	59	<5,0	110	6,9
5	6,6	61	5,5	111	7,2
6	6,5	64	5,6	112	7,1
7	7,2	65	<5,0	113	6,8
9	6,4	66	6,1	114	6,8
10	6,0	68	6,1	115	7,5
11	7,3	69	5,9	116	7,6
12	<5,0	70	7,2	117	7,2
13	6,5	75	6,4	118	6,4
14	7,3	76	<5,0	121	7,3
15	7,4	77	6,2	122	7,7
16	7,5	78	6,8	123	7,0
17	7,6	79	7,3	124	6,2
18	7,3	80	<5,0	125	6,9
19	<5,0	81	5,8	126	6,1
20	5,8	82	<5,0	127	6,9
23	7,6	83	5,6	128	7,0
24	6,7	85	6,5	129	7,7
25	7,3	86	5,8	131	6,0
26	7,6	87	6,0	132	5,8
31	5,6	88	<5,0	133	5,8
34	5,5	89	<5,0	138	6,6
37	5,9	90	<5,0	139	5,8
39	5,9	91	5,8	140	6,1
40	6,3	94	7,6	141	6,5
41	7,5	96	7,0	143	7,3
45	6,3	97	7,5	144	7,2
46	7,5	99	6,9	145	6,5
50	7,3	100	7,8	146	6,1
51	7,5	102	7,3	147	<5,0
52	5,6	103	6,5	148	7,0
		104	6,9	149	6,0
		105	6,5	150	6,2
		106	6,5	152	7,0

Tabla 102

153	7,3
154	6,7
155	7,8
156	7,2
157	6,7
158	6,2
159	6,4
160	6,3
161	6,3
162	6,0
163	6,6
164	6,2
165	6,8
166	7,1
167	7,5
168	6,7
169	6,3
170	6,7
171	6,2
172	7,5
173	7,1
174	6,5
175	6,9
176	6,3
177	6,3
178	6,3
179	6,0
180	6,3
181	7,6
182	<5,0
183	6,3
184	<5,0
185	7,2
186	6,2
187	7,1
188	6,7
189	6,8
190	7,2

191	7,3
192	5,9
193	6,3
194	5,6
195	6,9
196	5,8
197	5,4
198	<5,0
199	6,0
200	6,5
201	7,4
202	6,9
203	6,2
215	6,7
216	5,9
217	5,5
218	<5,0
219	5,8
220	6,5
221	7,3
222	6,6
223	6,2
230	5,9
232	<5,0
240	6,7
241	6,0
242	7,0
243	7,2
244	7,4
247	7,5
248	7,6
251	7,6
252	7,1
253	7,1
254	6,8
255	7,1
256	7,3
257	7,1

258	7,0
262	7,4
263	6,5
265	6,8
268	7,2
269	7,7
270	6,6
271	7,3
272	7,6
273	7,2
274	7,1
275	6,5
276	6,9
277	7,3
279	7,3
280	7,6
281	6,2
282	6,5
283	<5,0
284	<5,0
285	6,7
286	6,5
294	6,0
298	<5,0
299	6,9
301	6,8
303	<5,0
305	<5,0
306	7,0
308	5,3
310	5,6
313	6,0
315	6,8
321	7,0
322	<5,0
323	6,6
324	7,0
325	6,4

Tabla 103

326	6,0
329	5,4
330	<5,0
333	7,0
335	5,8
339	5,7
340	6,6
341	5,9
342	7,6
343	7,0
344	6,1
351	<5,0
359	<5,0
361	6,2
362	6,6
363	5,9
364	<5,0
365	6,2
366	7,3
367	<5,0
368	<5,0
369	<5,0
370	5,6
371	<5,0
372	5,9
374	6,3
376	5,2
378	7,3
379	6,6
382	<5,0
384	6,6
386	<5,0
387	6,4
388	7,2
390	6,7
391	<5,0
393	6,4
395	6,8

396	5,2
397	6,9
399	<5,0
400	<5,0
401	5,8
403	6,6
404	5,5
406	5,6
407	6,7
409	6,6
410	6,5
413	6,3
416	6,8
417	<5,0
418	6,8
419	6,2
420	6,8
421	6,7
431	6,5
436	5,8
437	6,9
438	6,4
439	6,9
442	5,9
443	6,3
447	5,6
450	7,3
451	7,3
452	6,7
454	6,6
455	6,3
456	6,7
461	6,8
463	5,3
464	5,3
465	6,1
466	6,4
469	6,5

470	6,8
471	6,0
472	6,4
473	5,9
474	6,0
476	<5,0
478	7,6
479	7,2
482	6,8
484	6,9
485	6,9
486	6,6
487	6,8
488	<5,0
489	6,0
491	6,5
492	5,9
493	<5,0
494	6,0
495	<5,0
496	6,8
497	6,7
498	7,0
499	6,8
500	6,9
501	7,2
502	6,1
503	5,9
504	6,2
505	5,7
506	<5,0
507	6,3
508	5,3
509	<5,0
510	5,9
511	6,5
512	5,9
513	5,8

Tabla 104

514	6,8
515	6,3
516	5,2
517	6,2
518	7,4
519	6,8
520	6,5
521	5,9
522	6,6
523	6,4
524	6,3
525	6,2
526	7,0
527	6,0
528	5,1
529	6,5
530	6,3
531	6,0
532	5,8
533	6,1
534	6,8
535	6,5
536	7,4
537	6,2
538	5,4
539	6,8
540	<5,0
542	6,3
543	5,9
544	6,5
545	6,8
546	5,8
547	5,6
548	6,9
549	5,9
550	6,6
551	6,3
552	6,3

553	6,5
554	6,1
555	5,3
556	5,9
557	6,2
558	<5,0
559	5,1
560	6,0
561	5,5
562	6,1
563	5,8
564	<5,0
565	5,7
566	5,8
567	<5,0
568	6,1
571	<5,0
576	5,9
577	6,3
579	5,1
580	6,2
581	6,3
582	6,1
583	5,7
584	5,5
585	6,3
586	5,1
588	6,7
589	<5,0
590	6,8
591	6,1
592	6,1
593	6,7
594	5,8
595	5,9
596	5,4
597	6,0
598	5,7

599	7,1
600	<5,0
603	7,5
607	5,3
608	6,5
609	7,4
610	5,6
611	5,7
612	5,4
613	<5,0
614	<5,0
616	<5,0
617	<5,0
618	6,9
620	<5,0
621	<5,0
622	<5,0
623	6,8
624	5,1
625	5,4
626	7,1
627	6,0
628	<5,0
629	5,6
630	5,6
631	6,1
632	6,0
633	6,9
634	6,4
635	<5,0
636	5,8
637	<5,0
638	5,5
639	5,1
640	6,5
641	7,1
642	7,3
643	7,2

Tabla 105

644	6,3
645	5,9
646	<5,0
647	<5,0
648	<5,0
649	<5,0
650	6,7
651	6,7
652	6,8
653	6,8
654	6,2
655	6,4
656	6,2
657	7,3
658	5,3
659	<5,0
660	<5,0
661	6,3
662	5,3
663	<5,0
664	<5,0
665	<5,0
666	<5,0
671	5,8
672	5,9
677	<5,0
678	5,8
683	<5,0
684	6,6
685	6,5
692	7,1
693	6,7
694	5,5
695	7,2
696	6,2
697	<5,0

699	<5,0
701	5,9
702	<5,0
703	6,8
704	<5,0
708	6,3
709	6,2
710	6,4
713	6,6
714	5,9
715	5,6
716	<5,0
717	<5,0
721	<5,0
722	<5,0
723	<5,0
724	<5,0
725	<5,0
726	6,0
727	<5,0
728	6,2
729	5,3
730	<5,0
731	<5,0
732	<5,0
733	<5,0
734	<5,0
735	<5,0
736	6,3
738	5,2
739	6,6
740	6,0
741	6,8
742	5,7
744	5,9

5 Ejemplo 749

Evaluación de la acción anabólica de proteína en un modelo de rata macho con orquiectomía

Usando un modelo de rata macho con orquiectomía, se hizo una detección selectiva del efecto anabólico de proteína de los compuestos. Para ratas macho Sprague Dawley de 8–10 semanas de edad, se llevó a cabo orquiectomía quirúrgica con anestesia de Nembutal y se las dejó sin tratamiento durante 14 días. Transcurridos los 14 días, los animales fueron asignados aleatoriamente a grupos de prueba conforme a sus pesos corporales. Se les suministraron los compuestos de ensayo por vía subcutánea u oral durante 14 días. Aproximadamente 24 horas después de la última administración, los animales fueron sacrificados y se midió el peso húmedo del músculo elevador del ano.

El efecto anabólico de la proteína (% Efecto) se determinó de la siguiente manera:

(% Efecto = ((peso húmedo del músculo elevador del ano de un animal de ensayo/peso corporal de un animal de ensayo) – valor promedio de (peso húmedo del músculo elevador del ano de un animal de control /peso corporal de un animal de control)) / (valor promedio de (peso húmedo del músculo elevador del ano de un animal un animal con operación simulada/peso corporal de un animal con operación simulada) – valor promedio de (peso húmedo del músculo elevador del ano de un animal de control /peso corporal de un animal de control)) x 100. Los resultados están presentados en las Tablas. Asimismo, los símbolos (–, +, ++, +++) que indican la intensidad de la eficacia del fármaco en una tabla representan el siguiente % Efecto

% Efecto $\geq$ 130%: +++

130% > % Efecto $\geq$ 100%: ++

100% > % Efecto $\geq$ 65%: +

%	Efecto	<	65%:	–
---	--------	---	------	---

Tabla 106

Compuesto número	Dosis (mg.kg)	Intensidad de la eficacia del fármaco
1	10	+
2	1	+
4	1	+
5	1	+++
7	1	+++
14	10	++
15	1	+++
23	1	+++
26	1	+++
39	3	+
40	10	++
41	1	+++
50	1	+++
51	3	+
70	1	++
94	10	+
97	1	+++
106	1	++
129	1	++
141	3	+
152	1	+++
153	1	++
154	3	+++
157	3	+
165	3	+++
167	1	++
172	1	++
187	1	+++
252	10	+
285	3	+
286	10	++

5 A partir de estos resultados, es claro que el compuesto de la presente invención, una sal médicamente aceptable del mismo o un solvato del mismo tienen un excelente efecto anabólico de proteína.

Aplicabilidad industrial

Un compuesto de la presente invención o una sal médicamente aceptable o un solvato del mismo son utilizados como compuesto farmacéutico.